

AVIS DE LA COMMISSION

20 mars 2002

KETEK 400 mg, comprimé pelliculé
(boîte de 10 et 100)

Laboratoires AVENTIS

télithromycine

Liste I

Date de l'AMM centralisée : 9 juillet 2001

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif :

télithromycine

1.2 Originalité :

La télithromycine est un apparenté aux macrolides.

1.3 Indications thérapeutiques :

Lors de la prescription de KETEK, il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

KETEK est indiqué dans le traitement des infections suivantes :

Chez les patients de 18 ans et plus :

- pneumonies communautaires, de gravité légère ou modérée
- exacerbations aiguës des bronchites chroniques (EABC)
- sinusites aiguës
- angines/pharyngites, dues au streptocoque bêta hémolytique du groupe A, en alternative au traitement par une bêta-lactamine, lorsque celui-ci ne peut-être utilisé

Chez les patients de 12 à 18 ans :

- angines/pharyngites, dues au streptocoque bêta hémolytique du groupe A, en alternative au traitement par une bêta-lactamine, lorsque celui-ci ne peut-être utilisé

1.4 Posologie :

Chez les patients de 18 ans et plus :

- pneumonies communautaires, de gravité légère ou modérée : 800 mg 1 fois par jour pendant 7 à 10 jours
- exacerbations aiguës des bronchites chroniques 800 mg 1 fois par jour pendant 5 jours
- sinusites aiguës : 800 mg 1 fois par jour pendant 5 jours
- angines/pharyngites dues au streptocoque bêta hémolytique du groupe A: 800 mg une fois par jour pendant 5 jours.

Chez les patients de 12 à 18 ans :

- angines/pharyngites dues au streptocoque bêta-hémolytique du groupe A : 800 mg une fois par jour pendant 5 jours

2- MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification ATC 2001

J	:	Antiinfectieux généraux à usage systémique
01	:	Antibactériens à usage systémique
F	:	Macrolides et lincosamides

2.2 médicaments à même visée thérapeutique

Bétalactamines (la pénicilline V est le traitement de référence de l'angine à streptocoque A)

Macrolides et tétracyclines

Fluoroquinolones systémiques (selon l'indication thérapeutique).

Fluoroquinolone active sur le pneumocoque : TAVANIC
IZILOX (non inscrit)

3 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

3.1 Spectre antibactérien

Espèces sensibles : *Streptococcus pneumoniae* sensible ou résistant à la pénicilline G et sensible ou résistant à l'érythromycine , *Legionella pneumophila* et germes atypiques (*chlamydiae* et *mycoplasmes*)

Espèces modérément sensibles : *Haemophilus influenzae* est modérément sensible à KETEK (apparenté macrolides) comme aux macrolides en général.

L'expérience de ce traitement lors d'infections à pneumocoques résistants à la pénicilline et/ou à l'érythromycine est limitée.

3.2 Efficacité :

3.2.1. pneumonies

- une étude en ouvert non comparative (n=197)
- une étude amoxicilline 1gx3/j (n=152) versus KETEK 800 mg/j pdt 10 jours(n=149)
- une étude clarithromycine 500 mgx2/j (n=156) versus KETEK 800 mgx1/j pdt 10 jours (n=162)
- une étude Trovafloxacin 200 mgx1/j (n=96) pdt 7 à 10 jours versus KETEK 800 mgx1/j pdt 7 à 10 jours (n=90)
- une extension en ouvert de l'essai 3009 (n=187)
- une étude en ouvert non comparative (n=149)

3.2.2. exacerbations aiguës de bronchites chroniques

- une étude versus amoxicilline 500 mg/ac.clavulanique 125 mgx3/j pdt 10 jours (n=112) versus KETEK 800 mgx1/j pdt 5 jours (n=115)
- une étude versus céfuroxime-axétil 500 mgx2/j (n=190) versus KETEK 800 mgx1/j pdt 5 jours (n=185)

3.2.3. sinusites

- une étude KETEK 800 mgx1/j pdt 5 jours (n=123) versus KETEK 800 mgx1/j pdt 10 jours (n=133)
- une étude amoxicilline 500 mg/ac. clavulanique 125 mgx3/j pdt 10 jours (n=138) versus KETEK 800 mgx1/j pdt 10 jours (n=147) et versus KETEK 800 mgx1/j pdt 5 jours (n=149)
- une étude céfuroxime-axétil 250 mgx2/j pdt 10 jours (n=89) versus KETEK 800 mgx1/j pdt 5 jours (n=189)

L'efficacité clinique et bactériologique de KETEK est comparable à celle des comparateurs pour l'ensemble des patients et pour les sous-groupes de plus ou moins de 65 ans et chez les patients ayant un facteur de risque (tabagisme, insuffisance cardiaque, coronaropathie, diabète, alcoolisme, corticothérapie).

Les formes sévères de pneumonie aiguë communautaire ne relèvent pas d'un traitement par KETEK.

3.2.4. angines et pharyngites

	KETEK	Pénicilline V
N	115	119
posologie	800 mgx1/j	250 mgx2/j
Durée du traitement (jours)	5	10
Efficacité bactériologique J17-J21	97 (84,3%)	106 (89,1%)
Efficacité clinique J17-J21	109 (94,8%)	112 (94,1%)

Efficacité bactériologique J31-J36	89/108 (82,4%)	94/111 (84,7%)
Efficacité clinique J31-J36	100/108 (92,6%)	100/111 (90,1%)

	KETEK	Clarithromycine
N	150	135
posologie	800 mgx1/j	250 mgx2/j
Durée du traitement (jours)	5	10
Efficacité bactériologique J17-J21	137 (91,3%)	119 (88,1%)
Efficacité bactériologique J31-J36	112 (82,4%)	98 (81,7%)
Efficacité clinique J17-J21	139 (92,7%)	123 (91,1%)
Efficacité clinique J31-J36	134 (89,6%)	117 (87,3%)

L'efficacité clinique et bactériologique de KETEK est comparable à celle des comparateurs.

3.3 Effets indésirables

Effet arythmogène : l'EPAR conclut que KETEK (télichromycine) peut induire un allongement modeste de l'espace QT. Le risque d'un allongement du QT n'est pas différent à celui de la clarithromycine.

Tolérance hépatique : il n'y a pas d'élément indiquant une toxicité hépatique plus sévère ou plus fréquente de KETEK (télichromycine) versus la clarithromycine.

Dans les études réalisées dans les angines et pharyngites, l'incidence de survenue d'effet indésirables (diarrhée, nausée, vomissement, vertige et vision floue) était supérieure sous KETEK que sous comparateurs (pénicilline et clarithromycine).

4 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

Les affections concernées par cette spécialité peuvent être sévères ou entraîner des complications.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans ces indications est important

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

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Le service médical rendu est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

Dans les pneumonies communautaires, de gravité légère ou modérée, KETEK apporte une amélioration du service médical rendu (niveau III) par rapport aux macrolides en traitement probabiliste.

Dans les exacerbations aiguës de bronchites chroniques et dans les sinusites aiguës, KETEK n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux alternatives.

Dans les angines et pharyngites, KETEK n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux macrolides.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique recommandée

KETEK est une alternative aux traitements de première intention qui sont :

4.3.1. dans les pneumonies communautaires de gravité légère à modérée : l'amoxicilline et les macrolides

4.3.2. dans les sinusites aiguës : amoxicilline - acide clavulanique, céphalosporines de 2^{ème} génération (céfuroxime-axétil), certaines céphalosporines orales de 3^{ème} génération (cefprozime-proxétil, céfotiam-héxétil) et pristinaquine notamment en cas d'allergie aux bêta-lactamines.

4.3.3. dans les exacerbations aiguës de bronchites chroniques simples ou obstructives : amoxicilline, céphalosporine de 1^{ère} génération, macrolides, pristinaquine et doxycycline.

4.3.4. dans les angines, seuls les patients atteints d'angine aiguë à streptocoque bêta hémolytique du groupe A sont justiciables du traitement antibiotique (en dehors de certaines formes très exceptionnelles d'infections à *Corynebacterium diphtheria*, *Neisseria gonorrhoeae* et à germes anaérobies).

Pour affirmer l'origine streptococcique d'une angine, il est recommandé d'utiliser des tests de diagnostic. Dans l'attente de la mise à disposition de ces tests, l'attitude actuelle, qui consiste à traiter de principe par antibiotique toutes les angines est à maintenir (Recommandation de l'Agence du Médicament 1999).

L'antibiothérapie des angines aiguës repose sur un traitement de 10 jours soit par la pénicilline G ou V (traitement de référence), soit par la pénicilline A, les céphalosporines de première génération, ou les macrolides (particulièrement en cas d'intolérance aux bêta-lactamines). Il existe certains antibiotiques de durée de traitement plus courte (amoxicilline pendant 6 jours et azithromycine pendant 5 jours).

KETEK est une alternative aux traitements par bêta-lactamines lorsque celles-ci ne peuvent être utilisées.

- *Références médicales opposables 1998* : Thème n° 2 : Prescription des antibiotiques en pratique courante

4.4 Population cible

4.4.1. Pneumonies communautaires :

La population cible de KETEK est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- Un total de 300 000 à 450 000 pneumonies communautaires par an
- 80% à 85% sont des pneumonies légères à modérées traitées en ambulatoire

Sur ces bases, la population cible de KETEK serait de l'ordre **de 240 000 à 380 000 patients par an.**

4.4.2. Sinusites aiguës

Les sources concernant l'épidémiologie des sinusites aiguës en France sont les suivantes :

- THALES 2001 : 3 179 000 cas de sinusite aiguë par an
- CREDES 2001 (enquête auprès des usagers) : 1 777 000 personnes ont déclaré avoir souffert d'une sinusite durant l'année
- DOREMA 2001 : 390 000 prescriptions annuelles pour sinusites aiguës
- CREDES 1994 : exploitation des données IMS 1992 : 3 100 000 épisodes de sinusites aiguës

En raison de la variabilité des données épidémiologiques ainsi que des imprécisions de codage dans les panels DOREMA et THALES, la Commission ne dispose pas d'éléments permettant de conclure à une population cible pour ce produit, dans cette indication.

4.4.3. Exacerbations aiguës de bronchites chroniques

La population cible de KETEK est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- Il y a 2,5 millions de personnes atteintes de bronchite chronique dont un tiers avec un syndrome obstructif
- 20% des bronchitiques chroniques avec syndrome obstructif souffrent d'une insuffisance respiratoire chronique
- 30% à 52% des exacerbations aiguës survenant chez les malades atteints de bronchite chronique simple seraient d'origine bactérienne

Sur ces bases, compte tenu des Recommandations de Bonne Pratique, la population cible de KETEK dans cette indication serait de l'ordre de 1,2 à 1,5 million de patients traités en 1^{ère} intention parmi lesquels :

- 500 000 à 900 000 malades avec une bronchite chronique simple.
- 650 000 patients avec une bronchite chronique obstructive sans insuffisance respiratoire chronique.

Par ailleurs, les malades atteints de bronchite chronique feraient en moyenne 2 à 3 épisodes d'exacerbation aiguë par an. Dès lors, exprimée en nombre d'épisode, la population cible de KETEK serait de l'ordre de **2,4 à 4,5 millions d'épisodes par an**.

4.4.4. Angines et pharyngites aiguës

La population cible dans cette indication est constituée par l'ensemble des individus âgés de plus de 12 ans. Elle peut être exprimée en termes d'épisodes infectieux :

- Environ 9 millions d'angines aiguës sont diagnostiquées chaque année en France
- Deux tiers surviendraient chez les personnes âgées de plus de 12 ans.
- Dans l'attente d'un ciblage plus précis à l'aide des tests de diagnostic rapides (TDR) identifiant le streptocoque, un traitement antibiotique est proposé actuellement à l'ensemble des patients.
- Les bêta-lactamines, et parmi elles la pénicilline qui reste le traitement de référence des angines, ne peuvent être utilisées en cas d'allergie présente chez environ 3% des malades.

Sur ces bases, la population cible de KETEK exprimée en nombre d'épisodes d'angine et pharyngite aiguës serait proche de 200 000 chaque année.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications de l'AMM.

Conditionnement :

Le conditionnement est adapté

Taux de remboursement : 65 %