



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

05 juillet 2006

BACTROBAN 2%, pommade nasale, tube de 3g
B/1 (363 416-5)

Laboratoires GSK

mupirocine

Liste I

Date du dernier rectificatif d'AMM : 01 décembre 2003

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (médicament inscrit aux Coll. depuis 1992, sortie de réserve hospitalière en 2004)

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif : mupirocine

1.2. Indications

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la mupirocine. 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 au traitement de :

- l'éradication du portage nasal de *S. aureus* dans les staphylococcies cutanées récidivantes chez le porteur chronique de staphylocoques, en administration discontinue ;
- la prévention des auto-infections à *S. aureus* chez les hémodialysés. Il semble que l'administration continue ait donné de meilleurs résultats que la prescription fondée sur l'isolement de *S. aureus* par écouvillonnage nasal ;
- essentiellement en milieu hospitalier, contrôle des épidémies ou états hyper-endémiques à *S. aureus* méti-R en complément des mesures d'hygiène recommandées.

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

1.3. Posologie

Voie locale – Application intra-nasale

Adultes et enfants

Posologie : 2 à 3 applications par jour de l'équivalent d'une tête d'allumette de pommade.

Durée du traitement : Le traitement sera poursuivi en règle générale pendant 5 jours.

Mode d'administration : Prendre l'équivalent d'une tête d'allumette de pommade sur le bout du doigt ou tout matériel approprié et l'introduire dans les deux narines ; puis presser le nez pour répartir la pommade sur la muqueuse nasale (partie antérieure épithélialisée).

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005 :

R : Système respiratoire

01 : Préparations nasales

A : Décongestionnants et autres préparations à usage topique

X : Autres préparations nasales

06 : Mupirocine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

FUCIDINE crème et pommade (acide fusidique topique) dont l'indication est :

« désinfection des gîtes microbiens cutanéomuqueux, chez les porteurs sains de staphylocoques, et après staphylococcie, notamment furonculose »

AUREOMYCINE EVANS (chlortétracycline) dont l'indication est :

« éradication des staphylocoques sensibles dans les gîtes microbiens »

Par ailleurs, la mupirocine en tube de 15 g (MUPIDERM) est indiquée dans le traitement des impétigos et des dermatoses impétiginisées.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Chez les patients avec staphylococcies récidivantes :

Selon les recommandations de bonne pratiques de l'AFSSAPS (2004), deux essais randomisés ont étudié l'efficacité de la mupirocine en pommade nasale, en prévention des infections cutanées staphylococciques récidivantes (en dehors du cadre des services de réanimation ou d'hémodialyse) :

Une étude (1) randomisée a comparé la mupirocine pommade nasale versus la chlorhexidine/néomycine crème appliqués matin et soir pendant 7 jours dans les récessus narinaires antérieurs chez 99 patients avec infections cutanées staphylococciques récidivantes familiales (26 familles, 32 cas, 67 patients contact). Une toilette quotidienne avec un savon antiseptique à la chlorhexidine était associée, de même que l'application d'une poudre antiseptique à la chlorhexidine sur les autres gîtes potentiels. A J8, le taux d'éradication du staphylocoque doré a été de 95% dans le groupe mupirocine versus 61% dans le groupe chlorhexidine/néomycine (pas d'analyse statistique). Une re-colonisation était observée à J91 pour 57% des patients dans le groupe mupirocine contre 89%, dans le groupe chlorhexidine/néomycine. 56% des familles ne présentaient plus de récurrence dans le groupe mupirocine contre 27% dans le groupe contrôle, mais il est à noter que la durée du suivi n'est pas connue.

Une deuxième étude (2) randomisée a été réalisée chez 34 patients immunocompétents (âge moyen : 25 ans, 8 à 52 ans) ayant des infections cutanées récidivantes (en moyenne 4 dans la dernière année) ; Tous les patients étaient initialement traités par mupirocine pommade nasale pendant 5 jours, puis de façon randomisée, soit par mupirocine, soit par placebo 5 jours par mois pendant 1 an. Le nombre total de prélèvements nasaux positifs a été de 22 dans le groupe mupirocine versus 83 dans le groupe placebo ($p < 0,001$) et le nombre d'infections cutanées a été de 26 versus 62 ($p < 0,002$). Huit patients sur 17 ont eu des prélèvements négatifs dans le groupe mupirocine contre 2/17 dans le groupe placebo. La persistance de prélèvements positifs a été associée à une plus grande fréquence d'infection cutanée (1/10 versus 24/24, $p < 0,01$). Une souche bactérienne résistante à la mupirocine a été retrouvée chez un sujet. Aucun effet indésirable n'a été rapporté.

Chez les patients dialysés

Deux études incluses dans une méta-analyse Cochrane de 2004 (3) ont examiné l'efficacité de la mupirocine par voie nasale par rapport au placebo chez 289 patients en dialyse péritonéale. La mupirocine a permis de réduire significativement le portage nasal de *S. aureus* et le risque d'infection des voies d'abord et les tunnellites. Elle n'a pas modifié de manière significative le risque de péritonite.

1 Leigh DA and Joy G. Treatment of familial staphylococcal infection-;Comparison of mupirocin nasal ointment and :chlorhexidine/neomycin (Naseptin) cream in eradication of nasal carriage. J Antimicrob Chemother 1993 ; 31 : 909-17

2 Raz R, Miron D, Colodner R, Staler Z, Samara Z, Keness Y. A 1-year trial of nasal mupirocin in the prevention of recurrent staphylococcal nasal colonization and skin infection. Arch Intern Med 1996 ; 156 : 1109-12

3 G.F.M. Strippoli et al. Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis. The Cochrane Library 2006; Issue 1

Dix études analysées dans le cadre d'une méta-analyse publiée en 2003 (4) ont étudié l'efficacité de la mupirocine administrée par voie nasale (n=1212) par rapport au placebo (n=1233), chez des patients en hémodialyse (977 patients) ou en dialyse péritonéale (1468 patients). Le traitement par mupirocine a permis de réduire de manière significative le taux d'infection par *S. aureus* (68% avec un IC de 57% à 76%). La réduction a été de 80% (IC de 65% à 89%) chez les patients hémodialisés et de 63% (IC 50% à 73%) chez les patients sous dialyse péritonéale.

Deux autres études présentées dans le dossier de transparence ont montré une diminution du portage nasal et des infections dues au staphylocoque chez des patients hémodialisés ayant été traités par mupirocine. Dans la première étude, randomisée, en double aveugle, l'administration de mupirocine pendant 9 mois a permis de réduire de manière significative le taux d'infections par le *S. aureus* (1/104 versus 6/147 dans le groupe placebo). La deuxième étude (5), a comparé le taux de portage nasal de *S. aureus* chez des patients ayant reçu de la mupirocine pendant 10 jours par rapport à des patients ayant reçu le placebo. Une différence significative a été observée à J10 (73% sous mupirocine et 10% des patients sous placebo n'avaient plus de portage nasal de *S. aureus*).

Courrier de l'AFSSAPS accompagnant le RCP (rectificatif du 01 décembre 2003) :

« Une première analyse du dossier microbiologique versé avait relaté une littérature récente rassurante sur la résistance à la mupirocine de l'espèce *S. aureus*, mais le comportement épidémiologique des staphylocoques de portage vis à vis de la mupirocine nécessitait d'être mesuré dans les conditions habituelles d'emploi du médicament; il vous avait alors été demandé d'étudier cette question chez les patients hémodialisés étant donné que ceux-ci appliquent la pommade nasale de mupirocine de façon répétée pendant une période de temps assez longue (nombreux mois). Le complément de dossier versé relatif à des études cliniques menées dans cette population confirme l'efficacité de la mupirocine dans la prévention des bactériémies à staphylocoques. Dans ces études, la sélection de staphylocoques résistants à la mupirocine reste faible.

L'ensemble des éléments recueillis n'engendre pas de préoccupations épidémiologiques à ce jour vis à vis de l'utilisation de la mupirocine en pratique courante. Cependant, une surveillance de l'évolution des résistances apparaît nécessaire car elle peut néanmoins progresser. Vous devrez donc me soumettre lors du prochain renouvellement quinquennal une information sur ce point »

3.2. Effets indésirables

Selon le RCP, quelques rares cas de picotements et de brûlure ont été observés, toujours localisés au site d'application.

Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité dues à la mupirocine ou à l'un de ses excipients à type de rash, urticaire ou d'œdème de Quincke, ont été rapportées.

3.3. Conclusion

Dans les différentes études disponibles, la mupirocine en application intranasale a montré une réduction du portage nasal et de la survenue des infections par *S. aureus* surtout chez le dialysé et aussi chez 34 patients immunocompétents ayant des infections cutanées récidivantes.

La tolérance du produit est en général bonne, le risque épidémiologique de sélection de souches résistantes faible mais insuffisamment documenté.

4 E.Tacconelli et al. Mupirocin prophylaxis to prevent *S.aureus* infection in patients undergoing dialysis : a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2003;37:1629-38

5 Bommer et al. Elimination of *Staphylococcus aureus* in hemodialysis patients. : *ASAIO J.* 1995 Jan-Mar;41(1):127-31.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu :

Eradication du portage nasal de *S. aureus* dans les staphylococcies cutanées récidivantes

Le portage nasal de *S. aureus* peut constituer une source d'auto-infection chez les patients avec staphylococcies cutanées récidivantes. Ces affections peuvent être graves en soi et entraîner des complications infectieuses systémiques.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est moyen

Il existe des alternatives thérapeutiques

Il s'agit d'un traitement de première intention

Intérêt en termes de santé publique :

Au vu des données disponibles, le fardeau de santé publique représenté par les staphylococcies cutanées récidivantes chez le porteur chronique de staphylocoques n'est pas quantifiable. L'éradication du portage nasal de *S. aureus* chez ces patients ne constitue pas un besoin de santé publique. Il est attendu de la mise à disposition en ville un impact en termes de morbidité qui peut être considéré comme faible. Compte-tenu des risques de sélection de souches résistantes, il est important de suivre l'utilisation de ce médicament en pratique réelle.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité BACTROBAN, dans cette indication.

Le service médical rendu par la spécialité BACTROBAN dans cette indication est modéré

Prévention des auto-infections à *S. aureus* chez les hémodialysés

Chez les patients hémodialysés, les infections par *S. aureus* représentent une des premières causes de morbidité.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important. En effet, la mise à disposition à l'hôpital d'antibiotiques réduisant le portage nasal s'est traduit par une réduction des auto-infections par *S. aureus*.

Il n'existe pas d'autre médicament ayant spécifiquement cette indication. D'autres antibiotiques topiques ou systémiques actifs sur le *S. aureus* sont utilisés, mais à l'origine d'émergence de résistances.

Il s'agit d'un médicament de première intention

L'intérêt en termes de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par les infections à *S. aureus* chez les hémodialysés est faible, en raison du nombre relativement restreint de patients concernés. L'éradication du portage nasal de *S. aureus* s'inscrit dans un besoin de santé publique, à savoir : l'amélioration de la prise en charge des patients insuffisants rénaux dialysés (un des objectifs du GTNDO6). Il est attendu de la mise à disposition en ville de cette spécialité un impact faible en termes de morbidité. Cet impact est en partie lié à la facilitation de la dispensation du produit et de son utilisation par des patients dialysés hors des structures hospitalières. Compte-tenu des risques de sélection de souches résistantes, il est important de suivre l'utilisation de ce médicament en pratique réelle.

En conséquence, un intérêt en santé publique est attendu pour la spécialité BACTROBAN. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par la spécialité BACTROBAN dans cette indication est important

4.2. Amélioration du service médical rendu :

Eradication du portage nasal de *S. aureus* dans les staphylococcies cutanées récidivantes : BACTROBAN apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux médicaments de comparaison.

Prévention des auto-infections à *S. aureus* chez les hémodialysés : BACTROBAN conserve une place importante dans la stratégie thérapeutique chez ces patients.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Staphylococcie cutanée récidivante :

Sur certains terrains prédisposants (diabète, malnutrition, surmenage...) mais souvent favorisé par la macération, un défaut d'hygiène ou la persistance de « gîtes microbiens » (cavités naturelles, cicatrices de lésions antérieures), la répétition des staphylococcies cutanées sur le même mode (furuncle ou hidrosadénite) constitue une véritable infirmité. Le traitement en est particulièrement difficile et devra passer par l'éradication des gîtes identifiés.

Selon les recommandations de l'AFSSAPS de 2004, chez les malades ayant des prélèvements positifs au niveau des narines, l'application locale d'antibiotique contribue à la guérison des infections staphylococciques récidivantes. Dans les cas les plus réfractaires, cette application peut être étendue au proche entourage, dont les prélèvements nasaux seraient également positifs pour *Staphylococcus aureus* (Accord professionnel).

La mupirocine en pommade nasale est réservée à la décontamination nasale (Grade B). L'acide fusidique et la chlortétracycline peuvent être utilisés dans les narines et sur les autres gîtes cutanéomuqueux. (ex : intertrigo interfessier) (Accord professionnel). L'antibiothérapie locale doit être utilisée dans ce cadre de façon séquentielle, par cure de 5 à 7 jours tous les mois, à raison de 2 applications par jour (Accord professionnel).

Ces recommandations ne concernent pas la décontamination bactérienne dans les cadres suivants :

- personnel hospitalier, en prévention d'infection nosocomiale ;
- décontamination pré-opératoire de malade en prévention d'infection nosocomiale (chirurgie cardiaque, orthopédique) ;
- malade dialysé ou immunodéprimé, en prévention d'infection profonde sévère.

Chez les patients hémodialysés :

Chez l'hémodialysé, les infections représentent une des premières cause de morbidité, avec le *Staphylococcus aureus* comme premier germe en cause. Ces infections systémiques ont souvent comme origine le portage nasal de staphylocoque, rencontré chez environ 40% des patients hémodialysés.

La mupirocine peut être administrée de manière continue ou alors pour des périodes de quelques mois, après l'isolement de staphylocoques par écouvillonnage nasal. Selon l'AMM, « il semble que l'administration continue ait donné de meilleurs résultats que la prescription fondée sur l'isolement de *S. aureus* par écouvillonnage nasal »

4.4. Population cible

Staphylococcies cutanées récidivantes :

La population cible est constituée par les patients avec staphylococcies cutanées récidivantes et un portage nasal chronique de *S. aureus*. Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer cette population.

Chez les patients hémodialysés :

- Le nombre de patients avec insuffisance rénale chronique sous hémodialyse ou dialyse péritonéale peut être estimé à environ 31 000 en France.
- Hémodialyse : environ 90% soit 28 000 patients
- Portage de staphylocoque nasal estimé à 42% (7), soit une population cible de BACTROBAN d'environ 12 000 patients

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

L'indication « essentiellement en milieu hospitalier, contrôle des épidémies ou états hyper-endémiques à *S. aureus* méti-R en complément des mesures d'hygiène recommandées » ne relève pas d'une inscription en ville

La Commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude de suivi des patients atteints de staphylococcies cutanées récidivantes porteurs chroniques de staphylocoques qui sont traités par BACTROBAN. Elle aura pour objectifs de préciser :

- la fréquence de survenue des résistances à la mupirocine,
- les caractéristiques des patients traités (y compris l'identification du portage nasal de staphylocoque),
- la taille de la population traitée.

L'étude devra être suffisamment prolongée pour pouvoir documenter ces éléments.

La Commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude de suivi des patients traités par BACTROBAN dialysés en France afin de préciser :

- la fréquence de survenue des résistances à la mupirocine,
- les caractéristiques des patients traités,
- les modalités de traitement par la mupirocine.

L'étude devra être suffisamment prolongée pour pouvoir documenter ces éléments.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

7 Boalaert J. Staphylococcus aureus infection in haemodialysis patients. Mupirocin as a topical strategy against nasal carriage: a review. J Chemother. 1994 Apr;6 Suppl 2:19-24.