

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 octobre 2014

GENTALLINE 10 mg, solution injectable

B/1 (CIP : 3400 9304364-2 4)

GENTALLINE 40 mg, solution injectable

B/1 (CIP : 34009 304365-9 2)

GENTALLINE 80 mg, solution injectable

B/1 (CIP : 34009 304366-5 3)

GENTALLINE 160 mg, solution injectable

B/1 (CIP : 34009 322349-1 2)

Laboratoire MSD FRANCE

DCI	Gentamicine
Code ATC (année)	J01GB03 (Antibactériens à usage systémique : aminoside)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	- GENTALLINE 10 mg, solution injectable, GENTALLINE 40 mg, solution injectable et GENTALLINE 80 mg, solution injectable : • « Infections à bacilles Gram - définis comme sensibles, notamment dans leurs manifestations rénales et urologiques. • L'association de la gentamicine avec un autre antibiotique pourra être justifiée dans certaines infections à germes sensibles en se basant sur les données bactériologiques, en particulier dans leurs manifestations : - o rénales, urologiques et génitales, - o septicémiques et endocarditiques, - o méningées (en y adjoignant un traitement local) - o respiratoires - o cutanées (staphylococcie cutanée maligne de la face) - o articulaires • Prophylaxie des infections postopératoires : - o en chirurgie urologique (résections endoscopiques de prostate, tumeurs endovésicales) - o pour les patients allergiques aux bêtalactamines en : chirurgie digestive sous mésocolique en association à un imidazolé ou

	à la clindamycine ; chirurgie carcinologique ORL avec ouverture du tractus oropharyngé en association à la clindamycine ; chirurgie gynécologique en association à la clindamycine ; amputation de membre en association à la clindamycine. • Prophylaxie médicale : prophylaxie de l'endocardite infectieuse au cours des interventions urologiques et digestives, en association à l'amoxicilline, ou à un glycopeptide en cas d'allergie aux bêtalactamines. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. » - GENTALLINE 160 mg, solution injectable • « Infections à bacilles Gram - définis comme sensibles, notamment dans leurs manifestations rénales et urologiques. • Prophylaxie des infections postopératoires : - o en chirurgie urologique (résections endoscopiques de prostate, tumeurs endovésicales) - o pour les patients allergiques aux bêtalactamines en : chirurgie digestive sous mésocolique en association à un imidazolé ou à la clindamycine ; chirurgie carcinologique ORL avec ouverture du tractus oropharyngé en association à la clindamycine ; chirurgie gynécologique en association à la clindamycine ; amputation de membre en association à la clindamycine. • Prophylaxie médicale : prophylaxie de l'endocardite infectieuse au cours des interventions urologiques et digestives, en association à l'amoxicilline, ou à un glycopeptide en cas d'allergie aux bêtalactamines. »
--	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (nationale)	19 mai 1982
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013	
	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J01	Antibactériens à usage systémique
	J01G	Aminosides antibactériens
	J01GB	Autres aminosides
	J01GB03	gentamicine

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités réinscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2008 (JO du 26/05/2009).

Dans son avis précédent (1^{er} avril 2009), la Commission de la transparence, tenant compte des données acquises de la science et des recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des antibactériens, avait considéré que le « service médical rendu par les spécialités GENTALLINE reste important dans les indications de l'AMM ».

Aussi, les laboratoires MSD France sollicitent le renouvellement d'inscription dans les mêmes conditions.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- GENTALLINE 10 mg, solution injectable, GENTALLINE 40 mg, solution injectable et GENTALLINE 80 mg, solution injectable :

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la gentamicine. 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 :

- Aux infections à bacilles Gram - définis comme sensibles, notamment dans leurs manifestations rénales et urologiques.
- L'association de la gentamicine avec un autre antibiotique pourra être justifiée dans certaines infections à germes sensibles en se basant sur les données bactériologiques, en particulier dans leurs manifestations :
 - o rénales, urologiques et génitales,
 - o septicémiques et endocarditiques,
 - o méningées (en y adjoignant un traitement local)

- o respiratoires
- o cutanées (staphylococcie cutanée maligne de la face)
- o articulaires
- prophylaxie des infections postopératoires :
 - o en chirurgie urologique (résections endoscopiques de prostate, tumeurs endovésicales)
 - o pour les patients allergiques aux bêtalactamines en : chirurgie digestive sous mésocolique en association à un imidazolé ou à la clindamycine ; chirurgie carcinologique ORL avec ouverture du tractus oropharyngé en association à la clindamycine ; chirurgie gynécologique en association à la clindamycine ; amputation de membre en association à la clindamycine.
- Prophylaxie médicale : prophylaxie de l'endocardite infectieuse au cours des interventions urologiques et digestives, en association à l'amoxicilline, ou à un glycopeptide en cas d'allergie aux bêtalactamines.

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

- GENTALLINE 160 mg, solution injectable

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la gentamicine. 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 :

- Aux infections à bacilles Gram - définis comme sensibles, notamment dans leurs manifestations rénales et urologiques.
- prophylaxie des infections postopératoires :
 - o en chirurgie urologique (résections endoscopiques de prostate, tumeurs endovésicales)
 - o pour les patients allergiques aux bêtalactamines en : chirurgie digestive sous mésocolique en association à un imidazolé ou à la clindamycine ; chirurgie carcinologique ORL avec ouverture du tractus oropharyngé en association à la clindamycine ; chirurgie gynécologique en association à la clindamycine ; amputation de membre en association à la clindamycine.
- Prophylaxie médicale : prophylaxie de l'endocardite infectieuse au cours des interventions urologiques et digestives, en association à l'amoxicilline, ou à un glycopeptide en cas d'allergie aux bêtalactamines.

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 fourni aucune nouvelle donnée clinique.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni une étude¹ évaluant l'impact sur la fonction rénale de l'addition d'une faible dose de gentamicine à des pénicillines anti- staphylococciques ou à de la vancomycine chez des patients présentant une suspicion d'endocardite à staphylocoques dorés. La cohorte a comporté deux groupes de traitement :

- **Groupe 1 (thérapie standard) (n=116)** : Traitement par pénicilline +gentamicine à doses faibles (n=63) ou vancomycine + gentamicine à doses faibles (n=53)
- **Groupe 2 (n=120)** : Traitement par daptomycine seule.

Les résultats de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commission de la Transparence. La néphrotoxicité de la gentamicine est un effet indésirable connu et listé dans le RCP.

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 2 mars 2009 au 1 mars 2012).

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'évaluation précédente par la Commission de la transparence.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (CMA printemps 2014), il a été observé 26 568 prescriptions de GENTALLINE, solution injectable. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2,3}.

Les aminosides n'ont pratiquement aucune indication en dehors des établissements de santé. En pratique, leurs indications sont limitées aux situations suivantes, toujours en association, le plus souvent à une bêta-lactamine, un glycopeptide ou une fluoroquinolone :

- Infections graves à bacilles à Gram négatif aérobies ;
- Infections graves à *Pseudomonas aeruginosa* ;
- Infections graves à staphylocoque sensible à la méticilline en association à une pénicilline M ;

¹ Cosgrove SE et al. Initial low-dose gentamicin for Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. Clinical Infectious Diseases 2009; 48:713–21

² Afssaps et SPILF Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine et amikacine. Mars 2011. Disponible sur : http://www.infectiologie.com/site/medias/documents/consensus/2011-afssaps_SPILF-MAP_Aminosides_Argumentaire.pdf

³CMIT. Aminosides. In E. Pilly. Vivactis Plus Ed ; 2012 : p 47-49

- Endocardites streptococciques, en association à une bêta-lactamine ou un glycopeptide, à condition que la résistance vis-à-vis de l'aminoside ne soit pas de haut niveau ;
- Traitements probabilistes des états fébriles chez le neutropénique ou l'immunodéprimé ;
- Listériose en association à l'amoxicilline ;
- Exceptionnellement, en monothérapie au cours des infections urinaires à bactéries multirésistantes, sur documentation bactériologique.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 1^{er} avril 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

- ▀ Les infections concernées par ces spécialités peuvent dans certains cas engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre de traitements curatifs ou préventif.
- ▀ Il s'agit de médicaments de première ou seconde intention.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

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

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

05.2 Recommandations de la Commission :

▀ Conditionnements

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