



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juillet 2015

ROVAMYCINE 1,5 millions UI, comprimé pelliculé

B/16 (CIP : 34009 312 416 8 3)

ROVAMYCINE 3 millions UI, comprimé pelliculé

B/10 (CIP : 34009 332 470 8 9)

B/16 (CIP : 34009 343 597 4 3)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	spiramycine
Code ATC (2015)	J01FA02 (spiramycine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la spiramycine. 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 dues aux germes définis comme sensibles : • Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêtalactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé. • [...] • Exacerbations des bronchites chroniques. • Pneumopathies communautaires chez des sujets : - sans facteurs de risque, - sans signes de gravité clinique, - en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique. En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain. • Infections cutanées bénignes : impétigo, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, dermo-hypodermite infectieuse (en particulier érysipèle), érythrasma.

	• Infections stomatologiques. • Infections génitales non gonococciques. • Chimio prophylaxie des rechutes du RAA en cas d'allergie aux bêta lactamines. • Toxoplasmose de la femme enceinte. »
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (nationale)	ROVAMYCINE 1,5 millions UI : 21 mars 1983 (procédure nationale) ROVAMYCINE 3 millions UI : 5 mars :1990 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	J	Antiinfectieux généraux à usage systémique
	J01	Antibactériens à usage systémique
	J01F	Macrolides et lincosamides
	J01FA	Macrolides
	J01FA02	Spiramycine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2008 par tacite reconduction.

Dans son dernier avis de renouvellement du 1^{er} avril 2009, la Commission a considéré que le SMR de ROVAMYCINE était important dans les indications suivantes :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêtalactamines,
- Exacerbations des bronchites chroniques,
- Pneumopathies communautaires chez des sujets sans facteurs de risque, sans signes de gravité clinique, en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique. En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain.
- Infections cutanées bénignes : impétigo, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, dermo-hypodermite infectieuse (en particulier érysipèle), érythrasma.
- Infections stomatologiques.
- Infections génitales non gonococciques.
- Chimio prophylaxie des rechutes du RAA en cas d'allergie aux bêtalactamines.
- Toxoplasmose de la femme enceinte.

La Commission a considéré dans ce même avis que pour les indications « sinusites aiguës », « surinfections des bronchites aiguës » et « prophylaxie des méningites à méningocoque en cas de contre-indication à la rifampicine », le SMR était insuffisant.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

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

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Sinusites aiguës. Compte-tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêta-lactamine est impossible.
- Surinfections des bronchites aiguës.
- Exacerbations des bronchites chroniques.
- Pneumopathies communautaires chez des sujets:
 - o sans facteurs de risque,
 - o sans signes de gravité clinique,
 - o en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.

En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain.

- Infections cutanées bénignes: impétigo, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier, érysipèle), érythrasma.
- Infections stomatologiques.
- Infections génitales non gonococciques.
- Chimio prophylaxie des rechutes du RAA en cas d'allergie aux bêta-lactamines.
- Toxoplasmose de la femme enceinte.
- Prophylaxie des méningites à méningocoque en cas de contre-indication à la rifampicine:
 - o le but est d'éradiquer le germe (*Neisseria meningitidis*) du nasopharynx,
 - o la spiramycine n'est pas un traitement de la méningite à méningocoque,
 - o elle est préconisée en prophylaxie chez:
 - le malade après son traitement curatif et avant sa réintégration en collectivité,
 - les sujets ayant été exposés aux sécrétions oropharyngées dans les dix jours précédant son hospitalisation.

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

L'étude fournie par le laboratoire¹ n'a pas été retenue en raison de ses limites méthodologiques (faible échantillon notamment). Ainsi, aucune donnée d'efficacité ne modifie l'appréciation précédente de la Commission de la transparence.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 09/02/2011 au 08/02/2012).

► Depuis le dernier renouvellement d'inscription, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « mises et garde et précautions d'emploi » et « effets indésirables », avec notamment l'ajout de la mention de cas d'hépatite cholestatique, mixte ou plus rarement cytolytique (fréquence indéterminée), prises en compte dans l'avis de la commission du 22 octobre 2014.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), ROVAMYCINE a fait l'objet de 145 994 prescriptions.

ROVAMYCINE est majoritairement utilisé dans les bronchites (23% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections dues aux germes définis comme sensibles et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 1^{er} avril 2009, la place de ROVAMYCINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée ».

Pour rappel, la spiramycine n'a plus de place dans le traitement des sinusites aiguës, des surinfections de bronchites aiguës et dans la prophylaxie des méningites à méningocoque (en cas de contre-indication à la rifampicine).

Angines documentées à streptocoque bêta-hémolytique A²

Selon les recommandations de 2011, en cas de contre-indications à l'ensemble des bêtalactamines (pénicillines et céphalosporines), les macrolides peuvent être prescrits. Les macrolides à durée de traitement raccourcie sont à utiliser préférentiellement : azithromycine (pendant 3 jours), clarithromycine et josamycine (pendant 5 jours).

Exacerbations des bronchites chroniques

¹ Chiappe V, Gomez M, Fernandez-Canigia L, Romanelli H. The effect of spiramycin on Porphyromonas gingivalis and other "classic" periopathogens Acta Odontol Latinoam.2011;24:115-121.

² Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. Recommandations de bonne pratique. Novembre 2011. <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf> [accédé le 22/06/2015].

Selon l'actualisation des recommandations en 2010³, les macrolides restent recommandés en première intention parmi d'autres molécules dont l'amoxicilline, chez les patients atteints de BPCO avec dyspnée d'effort et/ou VEMS<50 %, en présence d'expectoration purulente.

Pneumopathies communautaires en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique

En cas de pneumopathies communautaires chez des sujets adultes sans facteurs de risque, sans signes de gravité clinique, les macrolides sont indiqués :

- en première intention en cas de suspicion d'infection à bactérie atypiques
- après échec aux traitements de première intention, en cas de doute sur l'étiologie entre une pneumonie à pneumocoque et bactéries atypiques

Les macrolides recommandées préférentiellement sont : clarithromycine, roxithromycine, érythromycine et azithromycine (hors AMM, à privilégier si légionellose)⁴.

Infections cutanées bénignes

Selon une conférence de consensus de 2000⁵, les antibiotiques recommandés dans le traitement de l'érysipèle en première intention sont toujours les β -lactamines. Les macrolides peuvent être prescrits en cas de contre-indications aux β -lactamines. Ils ne sont en revanche pas recommandés dans la fasciite nécrosante.

Infections stomatologiques.

Les dernières recommandations de l'AFSSAPS de 2011⁶, la spiramycine fait partie des traitements curatifs de première intention en monothérapie et de deuxième intention en association avec le métronidazole, dans la prise en charge des infections suivantes : parodontite réfractaire au traitement, abcès parodontal chez l'immunodéprimé ou à haut risque d'endocardite infectieuse, accident d'éruption dentaire, cellulite aigüe, alvéolite suppurée, ostéite maxillo-mandibulaire, stomatite bactérienne et infection bactérienne des glandes salivaires.

Infections génitales non gonococciques

Les antibiotiques efficaces pour les urétrites à Chlamydia trachomatis sont les cyclines, les quinolones et les macrolides. L'azithromycine en dose unique est le traitement de première intention à privilégier⁷.

Toxoplasmose de la femme enceinte.

La spiramycine fait partie du traitement anténatal de la toxoplasmose congénitale en attendant la confirmation diagnostique ou en absence d'atteinte foetale jusqu'à la fin de la grossesse. Suite au dernier rapport de la HAS de 2009⁸, l'étude randomisée TOXOGEST a été mise en place, destinée à comparer l'efficacité de la spiramycine à l'association pyriméthamine/sulfadiazine dans la réduction de la transmission verticale de la toxoplasmose au cours de la grossesse.

³ Mise au point de l'AFSSAP et de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) sur l'antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Juillet 2010. <http://www.infectiologie.com/site/medias/documents/consensus/2010-infVRB-spilf-afssaps.pdf> [accédé le 22/06/2015].

⁴ CMIT. Macrolides, kétolides, lincosamides, synergistines. In E. PILLY:ALINEA Plus Ed:50-2

⁵ Société de pathologie infectieuse de la langue Française et société Française de dermatologie. Conférence de consensus. Erysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge. Med mal infect 2000;30 : 241-5

⁶ Recommandations de l'AFSSAPS. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. Juillet 2011. <http://www.infectiologie.com/site/medias/documents/consensus/2011-afssaps-Reco-buccodentaire.pdf> [accédé le 22/06/2015].

⁷ AFSSAPS. Mise au point : traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. Octobre 2008. <http://www.infectiologie.com/site/medias/documents/consensus/2008-uretrites-afssaps.pdf> [accédé le 22/06/2015].

⁸ Recommandations HAS. Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. Octobre 2009

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

➤ 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,
- exacerbations des bronchites chroniques : en cas d'exacerbation de bronchite chronique de stade II (si crachats purulents),
- pneumopathies communautaires chez des sujets : sans facteurs de risque, sans signe de gravité clinique, en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique. En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain,
- infections cutanées bénignes et infections stomatologiques,
- infections génitales non gonococciques,
- chimioprophylaxie des rechutes du RAA en cas d'allergie aux bêta-lactamines,
- toxoplasmose de la femme enceinte.

▀ Les infections concernées par ces spécialités se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie et 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 préventifs.

▀ Il s'agit de médicaments de première ou seconde intention.

▀ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans ces indications.

➤ Pour les indications :

- Surinfections des bronchites aiguës
Au cours des bronchites aiguës, il n'y a pas d'indication d'une antibiothérapie,
- Sinusites aiguës,
Les surinfections bactériennes responsables de sinusites aiguës purulentes peuvent évoluer vers des complications suppuratives loco-régionales. Etant donné l'activité modeste sur *H. influenzae* et le pourcentage élevé de souches de pneumocoques résistants, les macrolides ne sont plus adaptés au traitement des sinusites aiguës purulentes.
- Prophylaxie des méningites à méningocoque
La spiramycine n'a plus de place dans cette indication.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste insuffisant** dans ces indications.

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par ROVAMYCINE reste important dans les indications de l'AMM, sauf dans les indications «sinusites aiguës», «surinfections des bronchites aiguës» et «prophylaxie des méningites à méningocoque» où il reste insuffisant.

05.2 Recommandations de la Commission

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, sauf dans les indications «sinusites aiguës», «surinfections de bronchites aiguës» et «prophylaxie des méningites à méningocoque».

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

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