



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juillet 2015

TROBICINE 2g, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon de 3,2 ml (CIP : 34009 316 169 55)

Laboratoire PFIZER

DCI	spectinomycine
Code ATC (2013)	J01XX04 (autres antibactériens)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« [...] Trobicine est indiqué dans le traitement des blennorragies gonococciques aiguës (<i>N. gonorrhoeae</i>): • urétrites gonococciques chez l'homme. • cervicites gonococciques chez la femme. [...] »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 19 Mai 1982 (procédure nationale) ; Rectificatifs et teneur : (21/02/2011 cf. Annexe 1)
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 J01X Autres antibactériens J01XX Autres antibactériens J01XX04 Spectinomycine
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2008 (JO du 12/06/2009).

Dans son dernier avis de renouvellement du 18/03/2009, la Commission a considéré que le SMR de TROBICINE était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

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. Trobicine est indiqué dans le traitement des blennorragies gonococciques aiguës (N.gonorrhoeae):

- urétrites gonococciques chez l'homme.
- cervicites gonococciques chez la femme.

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 a déposé les résultats d'une méta-analyse¹ ayant synthétisé les résultats des RCT qui ont comparé l'efficacité et la tolérance de la ceftriaxone à celles de la spectinomycine, la cefixime, ou la cefotaxime, pour le traitement des gonorrhées non compliquées.

Cette synthèse a inclus 13 études randomisées (n=2 557 patients) dont 4 études comparant ceftriaxone (125 ou 250 mg) versus spectinomycine 2g. La méta-analyse a utilisé un modèle à effets aléatoires. A noter que plusieurs études pertinentes n'ont pas été incluses car leurs publications n'étaient pas disponibles dans leur intégralité, et celles incluses avaient une qualité méthodologique modérée. Le biais de publication n'a pas été évalué

La supériorité de la ceftriaxone versus la spectinomycine n'a pas été démontrée en termes du taux de guérison OR=1,96 IC_{95%} [1.00-3.87], p=0,05 I²=43%. L'hétérogénéité semble être expliquée par la dose de ceftriaxone administrée (125 ou 250 mg). En effet, seule la ceftriaxone 125 mg a été supérieure statistiquement à la spectinomycine OR =3,44 IC_{95%} [1,08 ; 10,9] p=0,04 I²=56%. Pour la ceftriaxone 250 mg la supériorité n'a pas été démontrée OR =1,25 IC_{95%} [0,64-2,42] p=0,54 I²=0%.

Pour ce qui est de la tolérance, le critère de jugement choisi a été le taux global d'événements indésirables. Sans différenciation des estimations selon la gravité, ces résultats sont difficilement interprétables et ne seront pas détaillés ici.

En somme, bien que peu concluante, l'évidence provenant de cette méta-analyse suggère la supériorité de la ceftriaxone comparée à la spectinomycine. L'imprécision, le risque de biais et l'incertitude concernant le biais de publication limitent la validité de ces résultats.

Ces données ne sont donc pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 31 Juillet 2008 et le 31 Janvier 2012).

Durant la période de ce rapport, il est estimé que 240 124 patients dans le monde ont reçu de la spectinomycine. Au total, 5 cas médicalement confirmés incluant 5 événements indésirables (EI) ont été notifiés. Tous les cas étaient non graves et issus de la déclaration spontanée.

Les EIs (MedDRA Preferred Term (PT) notifiés étaient :

- Administration d'un produit périmé : 2 EIs
- Induration au point d'injection : 1 EI
- Exposition accidentelle : 1 EI
- Erreur médicamenteuse : 1 EI

► Des modifications du RCP concernant la rubrique 4.4. Mises en garde et précautions d'emploi ont été réalisées, ces modifications sont détaillées en Annexe 1.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

¹ZG Bai et al- Efficacy and safety of ceftriaxone for uncomplicated gonorrhoea : a meta analysis of randomized controlled trials -International journal of STD and AIDS – 2012.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), TROBICINE 2 g a fait l'objet de 1 127 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les urétrites et cervicites gonococciques aiguës et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2,3,4,5}.

TROBICINE est un traitement probabiliste de deuxième intention des urétrites et cervicites gonococciques non compliquées, en cas de contre-indication ou résistance aux bêta-lactamines. Un traitement anti-*Chlamydia* doit être systématiquement associé.

L'utilisation de TROBICINE est déconseillée au cours de la grossesse. Son utilisation doit être strictement limitée aux infections graves.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 18/03/2009, la place de TROBICINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 18/03/2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

▮ Les urétrites et cervicites gonococciques aiguës non traitées peuvent évoluer vers des formes compliquées locorégionales et rarement systémiques. La fréquence et la gravité des complications dans les deux sexes ne sont pas bien connues. Chez la femme enceinte, l'infection gonococcique peut influencer sur l'évolution de la grossesse et contaminer le nouveau-né.

▮ TROBICINE entre dans le cadre d'un traitement curatif.

▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.

▮ Il existe des alternatives.

▮ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TROBICINE reste important dans les indications de l'AMM.

²Creighton S. Gonorrhoea. Systematic review 1604. BMJ Clinical Evidence. <http://clinicalevidence.bmj.com/x/systematic-review/1604/overview.html>. 2014.

³Traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliqués. Actualisation Octobre 2008. AFSSAPS 2008

⁴Bignell C et al – European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults- European STI Guideline 2012

⁵ANSM 2013 Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques»

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.

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

► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

Annexe 1. Modifications du RCP survenues depuis le dernier renouvellement d'inscription

RCP en vigueur lors de la réévaluation (3 Décembre 2008)	Dernier RCP en vigueur (21 Février 2011)
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Il convient de ne pas méconnaître une autre maladie sexuellement transmissible. Des cas de diarrhée associée à <i>Clostridium difficile</i>, dont la sévérité peut varier d'une forme mineure jusqu'à des colites pseudo-membraneuses mettant en jeu le pronostic vital, sont rapportés avec l'utilisation de nombreux antibiotiques. Par conséquent, il est important d'évoquer ce diagnostic chez des patients présentant une diarrhée pendant ou au décours du traitement antibiotique. Dans ce cas, la prise de l'antibiotique doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré. L'utilisation de médicaments inhibant le péristaltisme est contre-indiquée dans cette situation. Par analogie aux aminosides, en cas d'insuffisance rénale, ce médicament doit être utilisé avec précaution en cas d'association à des médicaments potentiellement néphrotoxiques.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Il convient de ne pas méconnaître une autre maladie sexuellement transmissible. Des cas de diarrhée associée à <i>Clostridium difficile</i>, dont la sévérité peut varier d'une forme mineure jusqu'à des colites pseudo-membraneuses mettant en jeu le pronostic vital, sont rapportés avec l'utilisation de nombreux antibiotiques. Par conséquent, il est important d'évoquer ce diagnostic chez des patients présentant une diarrhée pendant ou au décours du traitement antibiotique. Dans ce cas, la prise de l'antibiotique doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré. L'utilisation de médicaments inhibant le péristaltisme est contre-indiquée dans cette situation. Par analogie aux aminosides, en cas d'insuffisance rénale, ce médicament doit être utilisé avec précaution en cas d'association à des médicaments potentiellement néphrotoxiques. Ajout du paragraphe : Ce médicament contient 28,8 mg d'alcool benzylique par ampoule. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet	4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
	Ajout du paragraphe : 4.9. Surdosage En cas de surdosage, Tobricine devra être interrompu et un traitement symptomatique devra être donné jusqu'à ce qu'une élimination rénale soit mise en place.
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1 Incompatibilités 6.2Durée de conservation 6.3Précautions particulières de conservation 6.4Nature et contenance du récipient 6.5Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients <u>Ampoule de solvant:</u> Alcool benzylique, eau pour préparations injectables. 6.2. Incompatibilités Ne pas mélanger dans un même flacon, ou une même seringue, avec un autre médicament. 6.3. Durée de conservation 3 ans. 6.4. Précautions particulières de conservation Après ouverture et/ou dilution et/ou reconstitution : le produit doit être utilisé immédiatement. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Poudre en flacon (verre) + solvant en ampoule (verre). Boîte de 1 ou 10 flacon(s) et ampoule(s). Poudre en flacon (verre) + solvant en ampoule (verre) + seringue de 5 ml et aiguille. Boîte de 1 flacon et ampoule et seringue et aiguille. 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Reconstituer la suspension injectable en introduisant le solvant dans le flacon de poudre puis agiter vigoureusement avant prélèvement de la suspension. Pour pratiquer l'injection, il est recommandé d'utiliser une aiguille d'au moins 9/10 de mm.