



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 juin 2016

céfadroxil

ORACEFAL 1 g, comprimé dispersible

B/6 (CIP : 34009 329 021 1 8)

ORACEFAL 125 mg/ 5 ml, poudre pour suspension buvable

1 flacon en verre de 30 g (CIP : 34009 320 188 0 2)

ORACEFAL 250 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable

1 flacon en verre de 30 g (CIP : 34009 320 312 3 8)

ORACEFAL 500 mg, gélule

B/12 (CIP : 34009 320 183 9 0)

ORACEFAL 500 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable

1 flacon en verre de 60 ml avec cuillère-mesure (CIP : 34009 321 605 4 9)

Laboratoire BMS

Code ATC (2013)	J01DB05 (Céphalosporines de première génération)
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 du céfadroxil. 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 sensibles lorsque ces infections autorisent une antibiothérapie orale et à l'exclusion des localisations méningées, notamment : - les infections ORL : angines, sinusites, otites ; - les infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Procédure nationale ORACEFAL 1 g : 24/07/1986 ORACEFAL 125 mg/ 5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg, 500 mg/5 ml : 21/03/1983	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	J J01 J01D J01DB J01DB05	Anti-infectieux généraux à usage systémique Antibactériens à usage systémique Autres bêta-lactamines Céphalosporines de première génération céfadroxil

02 CONTEXTE

Examen de la demande de renouvellement de l'inscription des spécialités ORACEFAL, inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 02/02/2010 (JO du 23/02/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 21 octobre 2009, les conclusions de la Commission ont été les suivantes :

« Le service médical rendu par ces spécialités est important dans les indications thérapeutiques suivantes :

- angines
- infections urinaires non compliquées, exceptées les prostatites et pyélonéphrites

Le service médical rendu par ces spécialités reste insuffisant dans les indications thérapeutiques suivantes :

- exacerbations des bronchites chroniques, sinusites aiguës, otites moyennes : étant donné leur activité modeste sur H. influenzae et le pourcentage élevé de souches de pneumocoques résistants, les céphalosporine de 1ère génération (C1G) ne sont plus adaptées au traitement de ces infections (cf. Recommandations Afssaps, octobre 2005).
- pneumopathies communautaires : les C1G ne sont pas recommandées en raison d'une activité insuffisante sur les souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et d'absence d'activité sur les germes atypiques (cf. Recommandations Afssaps, octobre 2005).
- surinfections des bronchites aiguës : Au cours des bronchites aiguës, il n'y a pas d'indication d'une antibiothérapie. »

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du céfadroxil. 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 sensibles lorsque ces infections autorisent une antibiothérapie orale et à l'exclusion des localisations méningées, notamment :

- les infections ORL : angines, sinusites, otites ;
- les infections respiratoires basses :
 - surinfections des bronchites aiguës,
 - exacerbations des bronchites chroniques,
 - pneumopathies communautaires chez des sujets :
 - sans facteur de risque,
 - sans signe de gravité clinique,
 - en l'absence d'argument faisant craindre une résistance de *S.pneumoniae* à la pénicilline,
 - en l'absence d'argument évocateur d'une pneumopathie atypique.
- les infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites.

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 donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée de tolérance.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données GERS, les ventes en ville en nombre de boîtes d'ORACEFAL, de avril 2015 à mars 2016, ont été de 9 150 boîtes de 1g, de 11 267 boîtes de 500 mg, de 2 492 boîtes de 125 mg/ 5 ml, de 9 697 boîtes de 250 mg/5 ml et de 5 560 boîtes de 500 mg/5 ml.

Ce faible nombre de vente ne permet pas d'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^{1,2,3,4,5,6}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 1^{er} avril 2009, la place d'ORACEFAL dans la stratégie thérapeutique a été modifiée. Les céphalosporines de première génération (C1G) n'ont pratiquement plus de place dans leurs indications AMM du fait de l'évolution des résistances, de l'impact écologique lié à leur utilisation et de l'existence d'alternatives plus appropriées.

Elles gardent une place très limitée dans les indications suivantes :

- **Traitement des angines** : les recommandations actuelles limitent l'indication des antibiotiques aux seules angines à streptocoque A bêta-hémolytique documentées par un test de diagnostic rapide ou éventuellement une culture. Ce traitement est justifié essentiellement par la prévention des complications septiques, celle du rhumatisme articulaire aigu, et pour limiter la contagion.

Les traitements courts validés sont à privilégier : le traitement recommandé est l'amoxicilline pendant 6 jours. Les céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} générations par voie orale peuvent être utilisées, notamment en cas d'allergie aux pénicillines (céfuroxime-axétil : 4 jours ; cefpodoxime-proxétil : 5 jours ; céfotiam-hexétil : 5 jours). En cas de contre-indication aux bêta-lactamines (pénicillines + céphalosporines), les macrolides (azithromycine, clarithromycine ou josamycine) peuvent être utilisés.

Les traitements administrés sur une durée de 10 jours ne sont plus à privilégier du fait d'une mauvaise observance prévisible. Il s'agit de :

- la pénicilline V, traitement historique de référence de l'angine ;
 - les **C1G orales** et l'ampicilline, qui sont moins bien tolérées et dont les spectres d'activité sont plus larges ;
 - certains macrolides (dirithromycine, érythromycine, midécamycine, roxithromycine, spiramycine), qui sont moins bien tolérés que la pénicilline et vis-à-vis desquels le pourcentage de résistance bactérienne augmente.
- **Traitement des infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites** : sauf exception, les C1G ne doivent être prescrites que pour des infections urinaires basses microbiologiquement documentées.

Les C1G orales n'ont plus de place dans les autres indications de l'AMM.

¹ SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Mise au point 2014. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com>

² SPILF. Recommandations de bonne pratique– Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. Mise au point 2011. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com>

³ ANSM. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte - Mise au point. 2010.

⁴ CMIT. β-lactamines. In PILLY : ALINEA Plus Ed ; 2016 : pp 36-44

⁵ CMIT. Angines. In PILLY : ALINEA Plus Ed ; 2016 : pp 159-161

⁶ CMIT. Infections urinaires. In PILLY : ALINEA Plus Ed ; 2016 : pp 227-237

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 21 octobre 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Pour les indications :

- infections ORL : angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique ;
- infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites.

▮ Les infections concernées par cette spécialité 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 par suite de complications.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

▮ Il existe des alternatives médicamenteuses plus appropriées à ces spécialités.

▮ Il s'agit d'un médicament de recours dans des situations exceptionnelles, notamment lorsque les alternatives sont jugées inappropriées.

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ORACEFAL reste important dans ces indications.

Pour les autres indications :

- Exacerbations des bronchites chroniques

▮ Ces affections ont principalement pour origine bactérienne le *S.pneumoniae* et *H.influenzae*. Etant donné leur activité modeste sur *H. influenzae* et le pourcentage élevé de souches de pneumocoques résistants, les C1G ne sont plus adaptées au traitement des exacerbations de bronchites chroniques.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

- Sinusites aiguës

▮ Les surinfections bactériennes responsables de sinusites aiguës purulentes peuvent évoluer vers des complications suppuratives loco-régionales.

▮ Etant donné leur activité modeste sur *H. influenzae* et le pourcentage élevé de souches de pneumocoques résistants, les C1G ne sont plus adaptés au traitement des sinusites aiguës purulentes.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

- Otites moyennes

▮ Les otites font partie des infections ORL pouvant conduire à des bactériémies et des méningites chez l'enfant avant l'âge de 2 ans. L'OMA est beaucoup plus rare chez l'adulte.

▮ Etant donné leur activité modeste sur *H. influenzae* et le pourcentage élevé de souches de pneumocoques résistants, les C1G ne sont plus adaptées au traitement des otites.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

- Pneumopathies communautaires

▮ Compte tenu des comorbidités et des facteurs de mortalité associés, les pneumonies communautaires peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

▮ Les C1G ne sont pas recommandées en raison d'une activité insuffisante sur les souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et d'absence d'activité sur les germes atypiques.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

- **Bronchites aiguës :**

► Au cours des bronchites aiguës, il n'y a pas d'indication d'une antibiothérapie.

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités **ORACEFAL** reste insuffisant dans les indications :

- exacerbations des bronchites chroniques, sinusites aiguës, otites moyennes ;
- pneumopathies communautaires ;
- surinfections des bronchites aiguës.

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 suivantes :

- infections ORL : angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique ;
- infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes :

- exacerbations des bronchites chroniques, sinusites aiguës, otites moyennes ;
- pneumopathies communautaires ;
- surinfections des bronchites aiguës.

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

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités,
- aux génériques d'ORACEFAL.

► Conditionnements

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

► Autres demandes

La Commission souhaite une actualisation des AMM de ces médicaments afin de ne retenir que les indications thérapeutiques où ils sont adaptés.