



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 24 MARS 2021

sulfaméthoxazole + triméthoprime
BACTRIM 40 mg/ml + 8 mg/ml, suspension buvable

Mise à disposition d'une nouvelle présentation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans :

- Les infections des voies urinaires (pour plus de précisions cf. AMM) ;
- La dysenterie bacillaire ;
- La fièvre typhoïde et paratyphoïde ;
- Le traitement curatif et prophylactique des infections causées par *Pneumocystis jirovecii* (pour plus de précisions, cf. AMM).

Avis défavorable au remboursement dans l'exacerbation aiguë d'une bronchite chronique.

► Quel progrès ?

Pas de progrès de la nouvelle présentation en suspension buvable par rapport aux présentations déjà disponibles.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité BACTRIM 40 mg/ml + 8 mg/ml, suspension buvable.

Cette spécialité est un complément de gamme des présentations en comprimés et solution pour perfusion. Pour rappel, dans son avis du 22 octobre 2014, la Commission a maintenu l'octroi à ces spécialités de référence un service médical rendu (SMR) important¹.

La présentation BACTRIM 40 mg/ml + 8 mg/ml, suspension buvable faisant l'objet de cet avis est destinée à remplacer la présentation BACTRIM NOURRISSON ET ENFANT, suspension buvable. Cependant, les libellés des indications de la spécialité BACTRIM 40 mg/ml + 8 mg/ml, suspension buvable (qui dispose d'une AMM par reconnaissance mutuelle) ne sont pas strictement superposables à ceux de la spécialité remboursable BACTRIM NOURRISSON ET ENFANT, suspension buvable (AMM nationales). En effet, l'indication précédente « Certaines infections broncho-pulmonaires » a été remplacée par l'indication « Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique » pour BACTRIM 40 mg/ml + 8 mg/ml, suspension buvable.

A noter qu'en date du 9 septembre 2020, la Commission de la Transparence a donné son avis favorable à l'arrêt du remboursement des spécialités BACTRIM ADULTES, comprimé (50 comprimés, CIP : 34009 554 434 8 3) et BACTRIM, solution injectable pour perfusion (6 ampoules, CIP : 34009 557 161 2 9) suite à un arrêt de commercialisation.

02 INDICATIONS

« BACTRIM suspension buvable est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons dès l'âge de 6 semaines dans les indications suivantes (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1) :

- Infections des voies urinaires supérieures,
- Infections des voies urinaires inférieures avec complications,
- Prostatite,
- Infections graves des voies urinaires,
- Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique,
- Dysenterie bacillaire,
- Fièvre typhoïde et paratyphoïde,
- Traitement des infections causées par *Pneumocystis jirovecii* ;
- Prophylaxie des infections causées par *Pneumocystis jirovecii*, en particulier chez les patients immunodéprimés.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens et de la prévalence de la résistance locale. »

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13055_BACTRIM_RI_Avis%201_CT13055.pdf

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

03.1 Indications de l'AMM à l'exception de l'indication « Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique »

Les comparateurs cliniquement pertinents de BACTRIM 40 mg/ml + 8 mg/ml, suspension buvable dans ces indications sont nombreux et comprennent des spécialités princeps et génériques. Ce sont les autres présentations actuellement remboursables de BACTRIM ainsi que les autres antibiotiques recommandés dans chacune des indications de l'AMM de BACTRIM.

03.2 Indication « Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique »

3.2.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont cités dans le tableau ci-dessous.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui / Non / en cours
CLAMOXYL (Amoxicilline) <i>GlaxoSmithKline</i> Et ses génériques	Non	CLAMOXYL est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) : [...] Exacerbations aiguës de bronchites chroniques [...]	6 avril 2016 (Renouvellement d'inscription)	Important (ISP majeur)	Sans objet	Oui
ZITHROMAX (Azithromycine) <i>Pfizer</i> Et ses génériques	Non	[...] Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles : <ul style="list-style-type: none"> • angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé, • surinfections des bronchites aiguës, • exacerbations des bronchites chroniques, • infections stomatologiques. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	21 octobre 2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui
PYOSTACINE (Pristinamycine) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	« Traitement chez l'adulte et l'enfant des infections suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • sinusites maxillaires aiguës, • exacerbations aiguës de bronchites chroniques, 	19 septembre 2018 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui

		<ul style="list-style-type: none"> • pneumonies communautaires de gravité légère à modérée, • infections de la peau et des tissus mous. <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »</p>				
AUGMENTIN (Amoxicilline /acide clavulanique) <i>GlaxoSmithKline</i> Et ses génériques	Non	AUGMENTIN, formes orales et injectables, est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) : [...] <ul style="list-style-type: none"> • exacerbation de bronchite chronique (diagnostiquée de façon appropriée) [...] 	16 mars 2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui
ROCEPHINE (Ceftriaxone) <i>Roche</i> Et ses génériques	Non	[...] Rocéphine peut être utilisé : <ul style="list-style-type: none"> • Dans le traitement des poussées aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive chez l'adulte. [...] 	24 janvier 2018 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui
TAVANIC (Lévofloxacine) <i>Sanofi-Aventis France</i> Et ses génériques	Non	TAVANIC est indiqué chez les adultes pour le traitement des infections suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Sinusites aiguës bactériennes. • Exacerbations aiguës de bronchite chronique. [...] 	3 avril 2019 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui
IZILOX (Moxifloxacine) <i>Bayer Healthcare</i> Et ses génériques	Non	IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé, est indiqué chez les patients âgés de 18 ans et plus dans le traitement des infections bactériennes suivantes causées par des bactéries sensibles à la moxifloxacine (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1). La moxifloxacine doit être utilisée lorsque les antibiotiques, recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés ou lorsque ces antibiotiques n'ont pas été efficaces dans le traitement de l'infection : <ul style="list-style-type: none"> • sinusites aiguës bactériennes (correctement documentées) • exacerbations aiguës de bronchite chronique (correctement documentées) [...] 	30 mai 2018 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui
OFLOCET (Ofloxacine) <i>Sanofi-Aventis France</i> Et ses génériques	Non	[...] Pour les infections mentionnées ci-dessous, Oflocet doit être utilisé uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections, sont jugés inappropriés) : [...] <p>Exacerbation aiguë de broncho-pneumopathie chronique obstructive, y compris bronchite chronique. » [...]</p>	15 avril 2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

La spécialité CLAFORAN (céfotaxime) est utilisée hors AMM et recommandée² dans l'exacerbation aiguë d'une bronchite chronique ; elle est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de BACTRIM 40 mg/ml + 8 mg/ml, suspension buvable dans l'indication concernée.

² ECN Pilly 2020 UE6- N°151 « Infections broncho-pulmonaires communautaires de l'adulte et de l'enfant »

3.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de BACTRIM 40 mg/ml + 8 mg/ml, suspension buvable dans l'indication d'exacerbation aiguë d'une bronchite chronique sont les médicaments cités.

04 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur les infections concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.^{2,3,4,5}

La place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique est limitée du fait de ses effets secondaires et de l'augmentation des résistances :

- **En première intention** dans le traitement des infections à *Pneumocystis jirovecii* et dans la prophylaxie des infections causées par *Pneumocystis jirovecii*, en particulier chez les patients immunodéprimés.^{3,4}
- **En seconde intention** dans :
 - les infections des voies urinaires⁵
 - les gastroentérites à germes invasifs en fonction des données de l'antibiogramme, c'est-à-dire dysenterie bacillaire et fièvre typhoïde et paratyphoïde.⁶
Dans le cas de la fièvre typhoïde, les recommandations en vigueur rappellent que le traitement de choix consiste en une antibiothérapie documentée guidée par l'antibiogramme, à savoir les fluoroquinolones en l'absence de résistance ou céphalosporine de 3^{ème} génération parentérale ou azithromycine.
Concernant la dysenterie bacillaire, de nombreuses souches de shigelles étant multirésistantes au cotrimoxazole, les fluoroquinolones (ciprofloxacine) sont le traitement de première intention de la shigellose.
- **BACTRIM suspension buvable n'est plus recommandé dans les infections respiratoires basses et hautes** (à l'exception des infections à *Pneumocystis jirovecii*), comme précisé dans l'avis de renouvellement d'inscription du 22 octobre 2014⁷. BACTRIM n'est plus recommandé dans ces indications, compte tenu, d'une part, de son inefficacité sur les germes intracellulaires et d'autre part, du taux actuel de résistance du pneumocoque et d'un rapport bénéfice-risque moins favorable. Ainsi, BACTRIM suspension buvable n'a pas de place dans l'indication « Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique ». En effet, s'agissant d'une pathologie inflammatoire des bronches dont l'origine n'est pas toujours infectieuse (et notamment bactérienne), il convient de ne pas traiter toute exacerbation de Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) par des antibiotiques. L'argument clinique prépondérant en faveur de l'étiologie bactérienne d'une exacerbation de BPCO est la mise en évidence d'une purulence verdâtre franche des crachats. L'indication d'une antibiothérapie repose également sur le stade de la BPCO apprécié, en l'absence de résultats d'EFR, sur l'existence et l'importance d'une dyspnée, toujours évaluée en dehors de toute exacerbation. 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

³ Recommandations du groupe d'expert pour la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Rapport 2018 – sous la direction du Professeur MORLAT. Ces recommandations visent les infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs.

⁴ Collège des Enseignants de Pneumologie. Item 151. Infections broncho-pulmonaires communautaires de l'adulte. 2017.

⁵ Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) 2017 – Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte

⁶ ECN Pilly 2020 UE6- N°171 « Voyage en pays tropical de l'adulte et de l'enfant : conseils avant le départ, pathologies du retour : fièvre, diarrhée, manifestations cutanées »

⁷ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13055_BACTRIM_RI_Avis%201_CT13055.pdf

purulente.^{8,9} Pour rappel, les fluoroquinolones anti-pneumococciques sont à réserver en derniers recours en cas d'échecs documentés ou en cas de terrain particulier en cas d'exacerbations aiguës des bronchites chroniques.⁹

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Indications de l'AMM à l'exception de l'indication « Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique »

► 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 immédiatement ou par suite de complications.

► La spécialité BACTRIM suspension buvable est un médicament à visée curative ou préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

► BACTRIM suspension buvable :

- **Est un traitement de première intention** dans les indications Traitement des infections à *Pneumocystis jirovecii* et Prophylaxie des infections causées par *Pneumocystis jirovecii*, en particulier chez les patients immunodéprimés.^{10,11}

- **Est un traitement de seconde intention** dans :

- les infections des voies urinaires¹²

- les gastroentérites à germes invasifs en fonction des données de l'antibiogramme, c'est-à-dire dysenterie bacillaire et fièvre typhoïde et paratyphoïde.¹³

Dans le cas de la fièvre typhoïde, les recommandations en vigueur rappellent que le traitement de choix consiste en une antibiothérapie documentée guidée par l'antibiogramme, à savoir fluoroquinolones en l'absence de résistance ou céphalosporine de 3^{ème} génération parentérale ou azithromycine.

Concernant la dysenterie bacillaire, de nombreuses souches de shigelles étant multirésistantes au cotrimoxazole, les fluoroquinolones (ciprofloxacine) sont le traitement de première intention de la shigellose.

Intérêt de santé publique

BACTRIM suspension buvable n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à aux présentations déjà inscrites.

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par BACTRIM suspension buvable est important dans toutes les indications de l'AMM, excepté dans l'exacerbation aiguë d'une bronchite chronique.

⁸ AFSSAPS 2010 : Mise au point : Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte

⁹ HAS. Guide du parcours de soins : Bronchopneumopathie chronique obstructive. Juin 2014 – Actualisation Novembre 2019

¹⁰ Recommandations du groupe d'expert pour la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Rapport 2018 – sous la direction du Professeur MORLAT. Ces recommandations visent les infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs.

¹¹ Collège des Enseignants de Pneumologie. Item 151. Infections broncho-pulmonaires communautaires de l'adulte. 2017.

¹² Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) 2017 – Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte

¹³ ECN Pilly 2020 UE6- N°171 « Voyage en pays tropical de l'adulte et de l'enfant : conseils avant le départ, pathologies du retour : fièvre, diarrhée, manifestations cutanées »

► Taux de remboursement proposé : 65 %

5.1.2 Indication « Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique »

- Les exacerbations aiguës de bronchite chronique 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.
- La spécialité BACTRIM suspension buvable est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible compte tenu, d'une part, de son inefficacité sur les germes intracellulaires et d'autre part, du taux actuel de résistance du pneumocoque.
- Il existe des alternatives, notamment l'amoxicilline et les autres macrolides.
- BACTRIM suspension buvable n'est plus recommandé dans les infections respiratoires basses et hautes (à l'exception des infections à *Pneumocystis jirovecii*). Ainsi, BACTRIM suspension buvable n'a pas de place dans l'indication « Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique » (cf. Rubrique 04. Place dans la stratégie thérapeutique).

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par BACTRIM suspension buvable est insuffisant dans l'indication « exacerbation aiguë d'une bronchite chronique » pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de BACTRIM suspension buvable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de l'AMM à l'exception de l'indication « Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique » pour laquelle la Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

05.2 Amélioration du Service Médical Rendu

5.2.1 Indications de l'AMM à l'exception de l'indication « Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique »

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

5.2.2 Indication « Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique »

Sans objet.

06 POPULATION CIBLE

La population cible correspondant à l'utilisation de BACTRIM est représentée par les patients ayant les infections concernées par les indications de l'AMM à l'exception de l'indication « Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique ». L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible des spécialités BACTRIM. Par ailleurs, les indications étant nombreuses et en l'absence de nouvelles données épidémiologiques, l'estimation de la population cible est difficile à qualifier avec précision.

07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 16 février 2021 Date d'examen et d'adoption : 24 mars 2021
Présentation concernée	<u>BACTRIM 40 mg/mL + 8 mg/mL, suspension buvable</u> Flacon de 100 mL (verre brun) + cuillère mesure (CIP : 34009 302 174 8 1)
Demandeur	EUMEDICA PHARMACEUTICALS GmbH
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi par reconnaissance mutuelle) : 13 novembre 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	J01EE01

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire