

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 octobre 2014

BACTRIM ADULTES, comprimé

Boîte de 20 (CIP : 34009 300 106 9 3)

BACTRIM FORTE, comprimé

Boîte de 10 (CIP : 34009 321 970 4 0)

BACTRIM NOURRISSON ET ENFANT, suspension buvable

Flacon de 100 ml (CIP : 34009 313 053 6 1)

Laboratoire ROCHE

DCI	Sulfaméthoxazole, triméthoprim
Code ATC (2013)	J01EE01 (Antibactériens à usage systémique : sulfamide et triméthoprim)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« Infections de l'adulte (comprimé) et de l'enfant (suspension buvable) dues aux germes sensibles.</p> <p>Traitement curatif :</p> <ul style="list-style-type: none"> des infections à <i>Pneumocystis carinii</i> ; des infections urogénitales de l'homme, notamment les prostatites (BACTRIM Adulte et BACTRIM FORTE). <p>Prévention des infections à <i>Pneumocystis carinii</i> chez l'immunodéprimé (BACTRIM nourrisson et enfant), et notamment (BACTRIM adulte et BACTRIM FORTE) :</p> <ul style="list-style-type: none"> chez les patients infectés par le VIH et à risque de pneumocystose. Dans ces cas, l'incidence de la toxoplasmose cérébrale semble également diminuée au cours d'études menées chez les patients qui reçoivent l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole et le tolèrent pendant de longues périodes ; en cas de greffe de moelle osseuse ou de transplantation d'organe. <p>D'autre part, en tenant compte du rapport bénéfice/risque par rapport à d'autres produits, de l'épidémiologie et des résistances bactériennes observées dans ces pathologies :</p> <p>Traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> des infections urinaires de l'enfant et du nourrisson (BACTRIM

	<p>nourrisson et enfant) ;</p> <ul style="list-style-type: none">• des infections urinaires hautes et basses de la femme, notamment traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans (BACTRIM Adulte et BACTRIM FORTE) ;• des otites et sinusites, mais uniquement après documentation bactériologique ;• de certaines infections broncho-pulmonaires ;• des infections digestives, et de la fièvre typhoïde. »
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (nationale)	BACTRIM ADULTES, comprimé : 11/12/1973, validée le 02/03/1982 BACTRIM FORTE, comprimé : 06/03/1978, validée le 02/03/1982 BACTRIM NOURRISSON ET ENFANT, suspension buvable : 10/12/1973, validée le 02/03/1982
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 J01E Sulfamides et triméthoprim J01EE Associations de sulfamides et triméthoprim, dérivés inclus J01EE01 Sulfaméthoxazole et triméthoprim
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités réinscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2008 (JO du 03/06/2009).

Dans son avis précédent (26 novembre 2008), 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 BACTRIM reste important dans les indications de l'AMM ».

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

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et antiparasitaire du produit, des caractéristiques pharmacocinétiques du sulfaméthoxazole et du triméthoprim, du risque d'effets indésirables (hématologiques et cutanés en particulier) et doivent tenir compte, dans un pays donné, de l'évolution de la sensibilité des germes vis-à-vis du produit et des autres antibiotiques disponibles. Selon les indications et les germes en cause, il convient d'utiliser en première intention l'antibiotique présentant le meilleur rapport bénéfice/risque.

Elles sont limitées aux infections de l'adulte (comprimé) et de l'enfant (suspension buvable) dues aux germes sensibles.

Tout particulièrement :

Traitement curatif :

- des infections à *Pneumocystis carinii* ;

- des infections urogénitales de l'homme, notamment les prostatites (BACTRIM Adulte et BACTRIM FORTE).

Prévention des infections à *Pneumocystis carinii* chez l'immunodéprimé (BACTRIM nourrisson et enfant), et notamment (BACTRIM adulte et BACTRIM FORTE) :

- chez les patients infectés par le VIH et à risque de pneumocystose. Dans ces cas, l'incidence de la toxoplasmose cérébrale semble également diminuée au cours d'études menées chez les patients qui reçoivent l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole et le tolèrent pendant de longues périodes ;
- en cas de greffe de moelle osseuse ou de transplantation d'organe.

D'autre part, en tenant compte du rapport bénéfice/risque par rapport à d'autres produits, de l'épidémiologie et des résistances bactériennes observées dans ces pathologies :

Traitement :

- des infections urinaires de l'enfant et du nourrisson (BACTRIM nourrisson et enfant) ;
- des infections urinaires hautes et basses de la femme, notamment traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans (BACTRIM Adulte et BACTRIM FORTE) ;
- des otites et sinusites, mais uniquement après documentation bactériologique ;
- de certaines infections broncho-pulmonaires ;
- des infections digestives, et de la fièvre typhoïde.

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 fourni deux études dans le traitement curatif ou préventif des infections à *Pneumocystis jirovecii* (ex *carinii*):

- une étude observationnelle rétrospective (réalisée à Copenhague, Londres et Milan entre 1989 et 2004), évaluant l'efficacité clinique d'un traitement de première et seconde ligne chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et atteint d'une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*¹.
- une revue systématique évaluant deux doses différentes de triméthoprime/sulfaméthoxazole en prévention de *Pneumocystis jirovecii* chez des patients transplantés².

Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commissions sur l'efficacité du cotrimoxazole dans le traitement curatif et préventif des infections à *Pneumocystis jirovecii*. Aucune nouvelle donnée clinique n'a été présentée dans les autres indications.

¹ Helweg-Larsen J, Benfield T, Atzorie C, et al. Clinical efficacy of first- and second-line treatments for HIV-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia : a tri-centre cohort study. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2009 ; 64 : 1282-90.

² Di Cocci P, Orlando G, Bonnani L, et al. A systematic review of two different Trimetoprim-Sulfamethoxazole regimens used to prevent *Pneumocystis jirovecii* and no prophylaxis at all in transplant recipients: Appraising the evidence. Transplantation Proceedings 2009 ; 41, 1201-03.

04.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2013).

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

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (CMA printemps 2014), il a été observé 391 334 prescriptions de BACTRIM. Parmi ces prescriptions :

- 293 352 (75%) concernent BACTRIM FORTE comprimés (boîte de 10),
- 42 272 (11%) concernent BACTRIM comprimés (boîte de 20).
- 55 710 (14%) concernent BACTRIM Nourrisson et enfant, suspension buvable

Le Tableau 1 résume les principales indications pour lesquelles BACTRIM est prescrit en ambulatoire.

Tableau 1 : Nature des prescriptions (de fréquence \geq 5%)

Prescriptions (Doréma)	BACTRIM FORTE	BACTRIM NOURRISSON ET ENFANT	BACTRIM
Infection des voies urinaires, siège non précisé	87 577 (30%)	16 726 (30%)	10 482 (25%)
Cystite	89 355 (31%)	8 883 (16%)	7 216 (17%)
Gastro-entérite et colites d'origine infectieuse	17 195 (6%)	7 926 (14,9%)	5 089 (12%)
Affection inflammatoire de la prostate, sans précision	16 269 (6%)	-	-
Bronchite, sans précision	-	-	5 748 (14%)
Rhinopharyngite (aiguë), (rhume banal)	-	2 618 (5%)	-

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^{3,4,5,6}.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le « 26 novembre 2008 », la place des spécialités BACTRIM dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. La place de ces spécialités dans la stratégie thérapeutique est limitée du fait de leurs effets secondaires et de l'augmentation des résistances :

- En première intention
 - Traitement des infections à *Pneumocystis jirovecii*, *Isospora belli*
 - Prévention primaire ou secondaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé (VIH, greffé)
 - Cystite aiguë de l'enfant (notamment jeune fille à partir de trois ans)

³ Recommandations du groupe d'expert pour la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH – Rapport 2013 – sous la direction du Professeur MORLAT. Ces recommandations visent pour BACTRIM le traitement et la prévention des infections à *Pneumocystis jirovecii* ;

⁴ SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Mise au point 2014. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com>

⁵ 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>

⁶ ANSM. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte - Mise au point. Juillet 2010.

- En seconde intention
 - Cystite aiguë de l'adulte (notamment femme de moins de 65 ans) sur documentation microbiologique. En raison du niveau de résistance bactérienne, le triméthoprim-sulfaméthoxazole n'est plus recommandé comme traitement probabiliste de la cystite aiguë simple. Un ECBU ne sera réalisé qu'en cas d'évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours) ou de récurrence précoce dans les deux semaines. Si cet ECBU est positif à *E. coli* producteur de BLSE, il est possible d'utiliser le triméthoprim-sulfaméthoxazole pendant 3 jours.
 - Autres infections urinaires de l'adulte ou de l'enfant sur documentation microbiologique (mais incidence croissante des résistances) : pyélonéphrite (traitement relais), prostatite aiguë ou chronique, infections urinaires compliquées ou récurrentes.
 - Gastroentérite à germes invasifs : salmonelles, shigelles en fonction des données de l'antibiogramme.

- Infections respiratoire basses et hautes (à l'exception des infections à *Pneumocystis jirovecii*)

Le cotrimoxazole n'est plus recommandé en première intention 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. Il peut être utilisé dans le traitement de l'otite moyenne aiguë (chez adulte et enfant) et la sinusite (chez l'enfant) en cas de contre-indication aux bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines). Il n'a pas de place dans le traitement des pneumonies, sinusites (chez l'adulte), angine, bronchites aiguës ou chroniques.

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 26 novembre 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

- ▀ 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.

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités BACTRIM 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.

► Autre demande

La Commission recommande une actualisation du libellé d'AMM des spécialités BACTRIM pour remplacer « *Pneumocystis carinii* », qui n'existe plus, par son nouveau nom « *Pneumocystis jirovecii* ». Par ailleurs, elle souligne qu'il est maintenant admis qu'il s'agit d'un champignon et non d'un protozoaire.