



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 avril 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 06 juillet 2007 (JO du 29 avril 2009)

KETEK 400 mg, comprimé pelliculé
B/10 (CIP : 357 559-2)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

télithromycine

ATC : J01FA15 (antibiotique de la famille des kétolides, proche des macrolides)

Liste I

Date de l'AMM: 9 juillet 2001 (procédure centralisée)

Motif de la demande: Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

La prise en charge actuelle est limitée aux indications suivantes (J.O du 06/07/02) :

- pneumonies communautaires, de gravité légère ou modérée,
- exacerbations aiguës des bronchites chroniques,
- sinusites aiguës.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

Indications thérapeutiques :

« Lors de la prescription de KETEK, il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens et de la prévalence de la résistance locale aux antibiotiques.

KETEK est indiqué dans le traitement des infections suivantes :

Chez les patients de 18 ans et plus :

- Pneumonies communautaires, de gravité légère ou modérée,
- Exacerbations aiguës des bronchites chroniques et sinusites aiguës lorsque les souches sont connues ou suspectées résistantes aux bêta-lactamines et/ou aux macrolides (en fonction des antécédents du patient ou des données de résistance nationales et/ou régionales), ces souches étant couvertes par l'activité de la télichromycine mentionnée dans le spectre antibactérien,

Chez les patients de 12 ans et plus :

- Angines/pharyngites dues à *Streptococcus pyogenes* en alternative au traitement par une bêtalactamine lorsque celui-ci ne peut être utilisé, survenant dans un pays / une région avec une prévalence significative de souches de *S. pyogenes* résistantes aux macrolides et dont la résistance est médiée par les gènes *mefA* ou *ermTR* » (*indication non remboursable*).

Posologie : cf RCP.

Données de prescription

➤ *Données IMS-EPPM*

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2011), KETEK a fait l'objet de 217 000 prescriptions.

Les indications les plus fréquemment observées ont été les « sinusites chroniques » (47,4 %) et les « bronchites, non précisé » (25,1 %). Les « pneumopathies à micro-organisme non précisé » ont fait l'objet de 6 000 prescriptions (2,8 %).

➤ *Etude post-inscription THEATRE : étude observationnelle de la stratégie thérapeutique dans la prise en charge de l'exacerbation aiguë de la bronchite chronique en pratique médicale courante.*

Une étude observationnelle a été mise en place en septembre 2006 auprès d'un échantillon de médecins généralistes (MG) et de pneumologues libéraux qui comprenaient 1 040 médecins dont 951 MG et 89 pneumologues.

Elle avait pour objectif de décrire de façon prospective et observationnelle les modalités de prise en charge des EABC en conditions réelles de prescription, de décrire les caractéristiques de la population concernée, ainsi que d'évaluer l'efficacité en situation réelle des stratégies thérapeutiques utilisées. 5 101 patients consultant pour un épisode d'EABC ont été inclus dans l'étude (107 patients ayant fait l'objet d'une hospitalisation initiale ont été exclus de l'analyse qui n'a concerné que 4994 patients).

Les patients (n=4994) étaient majoritairement de sexe masculin (61 %), d'un âge moyen de 64 ans et dans 70% des cas d'anciens ou d'actuels fumeurs. La plupart des patients (97%) répondaient à la définition de broncho-pneumopathie chronique obstructive, en accord avec les recommandations, en revanche, les examens complémentaires recommandés pour le diagnostic et le suivi de celle-ci étaient insuffisamment utilisés. Les traitements prescrits pour l'EABC sont une antibiothérapie (92%), une corticothérapie (41,5%), des mucolytiques (41%), et des bronchodilatateurs (31%). Dans le choix de la stratégie de prise en charge de l'EABC, les MG prescrivaient : l'amoxicilline / acide clavulanique (19,1% des traitements), la télichromycine [Ketek] (10,1%), la

clarithromycine (9,7%), la pristinamycine (8,7%), la stratégie sans antibiotique (7,9%), la moxifloxacine (7,5%), l'amoxicilline (6,7%), la lévofloxacine [Tavanic] (6,0%), et les autres stratégies d'antibiotiques qui représentaient pour chacune d'elle moins de 6% des traitements (24,2%).

Les pneumologues préfèrent la stratégie sans antibiotique (20%), l'amoxicilline / acide clavulanique (12%), la télithromycine [Ketek] (11,5%), la moxifloxacine (11,3%) puis les autres stratégies (moins de 10% chacune), dont la lévofloxacine [Tavanic] (3,9%).

La stratégie la plus prescrite chez les patients ayant au moins 2 critères d'Anthonisen dont l'expectoration muco-purulente est l'amoxicilline/ac.clavulanique (20,4%) alors que c'est la stratégie sans antibiotique pour les autres patients (19,9%).

L'ensemble des patients présentaient en moyenne 2,6 épisodes d'EABC au cours des 12 derniers mois précédant l'étude. Les proportions des patients qui présentaient au cours de la visite d'inclusion au moins 2 critères d'Anthonisen avec une expectoration muco-purulente étaient de 71,8% et de 28,2% sans cette expectoration.

L'ensemble des médecins déclaraient que 67,0% des patients de l'étude présentaient une bronchite chronique obstructive (97,4% des patients des pneumologues et 66,4% des patients des MG). Les symptômes de bronchite chronique depuis plus de 5 ans étaient présents chez 69,7% des patients (82,3% des patients des pneumologues et 69,4% des patients des MG).

26,7% des patients avaient une dyspnée correspondant approximativement au stade III (dyspnée de repos survenant pour des activités de la vie courante ou dyspnée de moindre effort lors d'une marche à son rythme) et que 58,1% des patients avaient une dyspnée correspondant au stade II (dyspnée d'effort pour une marche à plat pour suivre un patient du même âge ou une marche en montée).

Il est difficile d'évaluer l'adéquation de ces prescriptions d'antibiotiques aux recommandations de l'AFSSAPS 2005-mise au point 2010 sur la base des données présentées en l'absence de distinction franche en fonction du stade de sévérité clinique et des facteurs de risque.

L'absence d'une première nouvelle consultation pour EABC à 3 mois après inclusion (critère principal d'efficacité) est retrouvée dans 64% des patients (63% des patients MG et 68% des patients des pneumologues) sans différence statistique significative entre les différentes stratégies (65% pour la spécialité Ketek® et 64% pour la spécialité Tavanic®). Les patients traités par ces deux spécialités, ne présentent pas de différences notables par rapport aux patients traités par les autres stratégies d'antibiothérapie.

Le délai moyen de survenue de cette première nouvelle consultation pour EABC était de 50,0 jours (55,1 jours sous télithromycine et 49,3 jours sous lévofloxacine). Le nombre moyen de jours d'hospitalisation ou d'arrêt de travail pour EABC ou de la bronchite chronique par mois de suivi était de 0,13 pour l'ensemble des patients et restait comparable quelle que soit le prescripteur, la stratégie thérapeutique ou les critères d'Anthonisen.

Actualisation des données cliniques

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques ayant évalué l'efficacité de la télithromycine. Seules les études transposables à la France et conformes aux posologies et aux indications de l'AMM ont été analysées.

Une analyse groupée¹ de 14 études de phase III, chez 5534 patients adultes et adolescents ayant une pneumonie aiguë communautaire, une exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive ou une sinusite aiguë, traités par télithromycine ou un antibiotique utilisé comme comparateur a confirmé le profil d'efficacité connu de la télithromycine dans ces situations.

Les données de tolérance fournies par le laboratoire (PSUR) couvrant la période de décembre 2006 à août 2011 ont été prises en compte. Les principaux risques identifiés avec KETEK sont des aggravations de myasthénie et une hépato-toxicité, notamment des hépatites sévères et des insuffisances hépatiques pouvant entraîner le décès. Des précautions d'emploi concernant l'allongement possible du QT, les troubles visuels, les pertes de connaissance, les interactions avec les substrats et les inducteurs du CYP 3A4 ont aussi été intégrées dans le RCP.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{2,3,4}. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence (avis du 25 avril 2007).

Réévaluation du service médical rendu

Les pneumonies communautaires, les exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive et les sinusites aiguës de l'adulte sont graves, notamment en cas de complications, parfois mortelles, et nécessitent une prise en charge en urgence, dont le traitement est le plus souvent probabiliste.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important, sous réserve du respect des contre-indications, mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Dans les pneumonies communautaires, l'amoxicilline demeure la molécule de référence pour le traitement probabiliste des pneumonies communautaires à pneumocoque chez l'adulte présumé sain sans signe de gravité. En cas de suspicion de pneumonies à germes « atypiques » les macrolides par voie orale (excepté l'azithromycine) sont recommandés en première intention. La télithromycine et la pristinamycine sont des options thérapeutiques, en alternative à l'amoxicilline, en cas de doute devant une pneumonie d'étiologie pneumococcique ou bactérienne « atypique ». La télithromycine, au même titre que la pristinamycine ou les fluoroquinolones actives sur le pneumocoque (lévofloxacine ou moxifloxacine), peut être utilisée en deuxième intention dans les pneumonies aiguës

1 Fogarty CM, Buchanan P, Aubier M, Baz M, van Rensburg D, Rangaraju M, Nusrat R. Telithromycin in the treatment of pneumococcal community-acquired respiratory tract infections: a review. International Journal of Infectious Diseases 2006, 10:136-147

2 Mise au point : Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Afssaps – juillet 2010.

3 Antibiothérapie par voie générale en pratique courante au cours des infections respiratoires basses de l'adulte et l'enfant. Recommandations AFSSAPS octobre 2005

4 CMTI. In E.PILLY : Vivactis Plus Ed ; 2012 : « Sinusites » pp 156-158 ; « Bronchites infectieuses » 172-175 ; « Pneumonies aiguës communautaires » 176-185.

communautaires de l'adulte sain sans signe de gravité en cas d'absence d'amélioration sous 48 à 72 heures de traitement initial par amoxicilline bien suivi.

Dans les exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et dans les sinusites aiguës de l'adulte, la télithromycine est associée à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables que les autres antibiotiques et n'est indiquée qu'en deuxième intention, lorsque les souches sont connues ou suspectées résistantes aux bêta-lactamines et/ou aux macrolides, ces souches étant sensibles à la télithromycine.

Le service médical rendu de cette spécialité **reste important** dans les indications remboursables de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les trois indications remboursables (pneumonies communautaires, de gravité légère ou modérée ; exacerbations aiguës des bronchites chroniques ; sinusites aiguës) et dans les posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65 %