

**AVIS DE LA COMMISSION**  
**13 juin 2001**

**ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANT, poudre pour suspension buvable**  
**(flacon de 30 ml de suspension reconstituée ou 29,3g)**  
**(flacon de 37,5 ml de suspension reconstituée ou 35,6g)**

**Laboratoires PFIZER**

Azithromycine

Liste I

Date de l'AMM : 12 avril 2001

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités

## I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### Principe actif :

azithromycine

**Originalité** : le schéma posologique a été modifié dans le traitement des angines pour passer d'un traitement en 5 jours à un traitement de 3 jours.

### Indications thérapeutiques :

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'azithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

. angines, en alternative au traitement de référence, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé chez l'enfant à partir de 3 ans.

La pénicilline prescrite pendant 10 jours, reste le traitement de référence des angines aiguës streptococciques.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

### Posologie :

**Enfants** : 20 mg/Kg/jour en une prise unique journalière, sans dépasser la posologie adulte (500 mg/jour) pendant 3 jours.

Cette posologie, avec une durée d'administration courte de 3 jours, s'explique par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'azithromycine et le maintien de l'activité, dans ces indications, plusieurs jours après la dernière prise.

Même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée.

## II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

### Classement dans la classification ATC 2000

|    |   |  |
|----|---|--|
| J  | : | Antiinfectieux généraux à usage systémique |
| 01 | : | Antibactériens à usage systémique          |
| F  | : | Macrolides et lincosamides                 |
| A  | : | Macrolides                                 |
| 10 | : | azithromycine                              |

### Classement dans la nomenclature ACP

|      |   |                          |
|------|---|--------------------------|
| J    | : | Antiinfectieux           |
| C1   | : | Infections bactériennes  |
| P6   | : | Macrolides et apparentés |
| P6-1 | : | Macrolides               |

## Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique et le cas échéant médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison à même visée thérapeutique :  
Autres macrolides indiqués dans le traitement de l'angine

### IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### Analyse des essais cliniques

2 études non contrôlées (suisse et italienne) ne peuvent être contributives puisque l'efficacité (bactériologique pour l'étude suisse et bactériologique et clinique pour l'italienne) de l'azithromycine est inférieure à celle de la pénicilline V.  
De plus, la dose utilisée d'azithromycine dans ces 2 études est de 10 mg/kg/jour alors que la posologie retenue par l'AMM est de 20 mg/kg/jour.

#### 2 études randomisées

1. étude française : - azithromycine 10 mg/kg/j pendant 3 jours (n=327)
  - azithromycine 20 mg/kg/j pendant 3 jours (n=316)
  - pénicilline V pendant 10 jours (n=321).

Enfants âgés de 2 à 12 ans porteur d'une angine aiguë diagnostiquée sur des symptômes et signes cliniques et une identification du streptocoque de groupe A confirmé par examen bactériologique.

L'évaluation était réalisée à l'inclusion (V1), à J14+/- 2 (V2) et J30+/-4 (V3).

**Le critère principal d'efficacité** était l'éradication du streptocoque beta-hémolytique de groupe A à J14 chez les patients biologiquement évaluables (per protocole).

**L'objectif** était de vérifier la non infériorité de l'azithromycine par rapport à la pénicilline V

Les résultats d'efficacité basés sur l'éradication microbiologique à V2 sont de :

- 94,2% sous Azithromycine 20 (131 patients sur 139),
- 57,8% sous azithromycine 10 (78 patients sur 135)
- 84,2% sous pénicilline V (123 patients sur 146).

Tolérance : le traitement a du être interrompu dans 14 cas pour intolérance gastro-intestinale (1 sous pénicilline V, 6 sous azithromycine 10 et 5 sous azithromycine 20).

Les autres événements indésirables liés aux traitements sont des nausées, des vomissements, douleurs abdominales ou diarrhées (3 sous pénicilline V, 23 sous azithromycine 10 et 35 sous azithromycine 20).

2. étude multicentrique : - azithromycine 10 mg/kg/j pendant 3 jours (n=166)
  - azithromycine 20 mg/kg/j pendant 3 jours (n=160)
  - pénicilline V (125 mg pour les moins de 20 kg, 250 mg pour les 20 à 45 kg) pendant 10 jours (n=163).

Les patients inclus sont des enfants âgés de 2 à 13 ans porteur d'une angine aiguë diagnostiquée sur des signes cliniques et une identification positive du streptocoque de groupe A beta-hémolytique, avec culture.

Ils doivent, pour chaque groupe, avoir pris au moins la moitié de leur traitement (au moins 2 jours d'azithromycine et au moins 5 jours de pénicilline V).

Ils sont évalués en fin de traitement (visite V2) et 10 à 18 jours après la fin de celui-ci (visite V3).

**Le critère principal d'efficacité** est la réponse clinique à V2 sur la population per protocole.

Résultats : les taux de réponses cliniques entre les 3 groupes ne montrent pas de différences statistiquement significatives.

Le taux d'éradication de *S. pyogenes* est significativement supérieur dans les groupes traités par l'azithromycine par rapport au groupe traité par la pénicilline V.

En période de suivi (V3), les taux de rechute clinique et de récurrence du streptocoque ne montrent pas de différences statistiquement significatives entre les 3 traitements.

Tolérance : Le nombre d'arrêt de traitement pour événements indésirables est significativement supérieur chez les patients traités par azithromycine (11 cas) par rapport aux patients traités par pénicilline V (2 cas).

### **Service médical rendu**

Les affections concernées par cette spécialité sont fréquentes et parfois sévères.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Cette spécialité a fait la preuve de son efficacité.

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

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.

Le service médical rendu est important.

### **Amélioration du service médical rendu**

ZITHROMAX ENFANT apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV par rapport aux autres macrolides donnés dans le traitement de l'angine, chez les enfants ne pouvant recevoir de pénicilline V.

### **Stratégie thérapeutique recommandée**

ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANT, est un traitement de première intention en cas de contre-indication aux bêta-lactamines.

Dans les autres cas, cette spécialité est une alternative au traitement de première intention : la Pénicilline V.

### **Population cible**

#### Allergie au traitement de référence :

On ne dispose pas de données épidémiologiques permettant de déterminer la fréquence des allergies aux antibiotiques chez l'enfant. Cependant, selon les experts, celles ci sont rares chez l'enfant.

#### Traitement des angines streptococciques

La population cible, exprimée en nombre d'épisodes infectieux, est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- en l'absence de données épidémiologiques, l'utilisation des données IMS-EPPM conduit à estimer entre 2,5 et 2,7 millions le nombre d'épisodes d'angine aiguë qui surviennent chaque année chez les enfants de 3 ans et plus (automne 1998-2000)
- 25% à 40% des angines chez l'enfant sont d'origine streptococcique (RBP Antibiothérapie, Janvier 1999)

Sur ces bases :

- si, en l'absence de test de diagnostic rapide des angines streptococciques, **toutes les angines** sont traitées par antibiotiques (RBP Antibiothérapie, janvier 1999), la population cible de ZITHROMAX enfant serait de l'ordre de **2,5 à 2,7 millions épisodes infectieux** chaque année.
- si l'on dispose d'un test de diagnostic rapide des angines streptococciques, seules les **angines streptococciques** devant alors être traitées par antibiotiques (RBP Antibiothérapie, janvier 1999), la population cible de ZITHROMAX enfant serait de l'ordre de **625 000 à 1 080 000 épisodes infectieux** chaque année

- *Références médicales opposables 1998*

Thème n° 2 : Prescription des antibiotiques en pratique courante

### **Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Les conditionnements sont adaptés aux posologies.

**Taux de remboursement : 65 %**