



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

14 mars 2012

**OCTEGRA 400 mg, comprimé pelliculé**

**B/5 (CIP : 357 587-6)**

**B/7 (CIP : 357 588 -2)**

**B/50 (CIP 563 540-1)**

**Laboratoire BAYER PHARMA**

moxifloxacin

ATC : J01MA14 (fluoroquinolone)

Liste I

Dates de l'AMM : 31/08/2001 (reconnaissance mutuelle : pays membre rapporteur Allemagne)

OCTEGRA 400 mg, comprimé pelliculé est une AMM bis d'IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé.

IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé est inscrit sur la liste des médicaments remboursables et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics depuis le 27 avril 2002. IZILOX, solution pour perfusion conditionnée en poche et en flacon de 400 mg/250 ml, a obtenu une AMM le 18 mars 2010 et est inscrit sur la liste médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics depuis le 9 octobre 2010.

Motif de la demande :

- Inscription sécurité et collectivités pour les conditionnements en boîtes de 5 et 7 comprimés
- Inscription collectivités pour le conditionnement en boîte de 50

Comme pour IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé, le laboratoire ne sollicite pas l'inscription dans les indications suivantes :

- « infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée (y compris salpingites et endométrites), non associées à un abcès tubo-ovarien ou pelvien » (rectificatif d'AMM du 31 octobre 2008)
- « infections compliquées de la peau et des tissus mous » (rectificatif d'AMM du 6 juin 2011)

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique.

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

moxifloxacin

### 1.2. Indications (*En gras : indications faisant l'objet de la demande d'inscription*)

« OCTEGRA 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 moxifloxacin (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP). La moxifloxacin 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 :

- **sinusites aiguës bactériennes (correctement documentées)**
- **exacerbations aiguës de bronchite chronique (correctement documentées)**
- **pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères**
- infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée (y compris salpingites et endométrites), non associées à un abcès tubo-ovarien ou pelvien.

OCTEGRA 400 mg comprimé pelliculé est déconseillé en monothérapie dans le traitement des infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée ; OCTEGRA 400 mg comprimé pelliculé doit être administré en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple, une céphalosporine) en raison de l'augmentation du taux de résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à la moxifloxacin, sauf si une telle résistance peut être exclue (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

OCTEGRA 400 mg comprimé pelliculé peut aussi être utilisé en relais d'un traitement intraveineux initial de moxifloxacin chez les patients ayant montré une amélioration de leur état dans les indications suivantes :

- pneumonies communautaires
- infections compliquées de la peau et des tissus mous

OCTEGRA 400 mg comprimé pelliculé ne doit pas être utilisé en traitement initial des pneumonies communautaires sévères ou de tous types d'infections compliquées de la peau et des tissus mous.

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

### 1.3. Posologie

#### **« Posologie (Adulte)**

Un comprimé pelliculé à 400 mg une fois par jour.

#### **Insuffisant rénal / insuffisant hépatique**

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le patient ayant une insuffisance rénale y compris sévère, et chez le patient en dialyse chronique, c'est-à-dire sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Les données actuelles sont insuffisantes chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.3 du RCP).

### **Autres populations particulières**

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le sujet âgé et chez le patient de faible poids corporel.

### **Enfants et adolescents**

La moxifloxacine est contre-indiquée chez les enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la moxifloxacine chez les enfants et les adolescents n'a pas été établie (voir rubrique 4.3 du RCP).

### **Mode d'administration**

Le comprimé pelliculé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide et peut être pris pendant ou en dehors des repas.

### **Durée d'administration**

La durée recommandée du traitement par OCTEGRA 400 mg, comprimé pelliculé, est la suivante :

- exacerbations aiguës de bronchite chronique : 5-10 jours
- pneumonies communautaires : 10 jours
- sinusites aiguës bactériennes : 7 jours
- infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée : 14 jours

Les essais cliniques ont porté sur une durée maximale de traitement par OCTEGRA® 400 mg comprimé pelliculé de 14 jours.

La dose recommandée (400 mg par jour) et les durées de traitement pour chaque indication ne doivent pas être dépassées ».

## **2 MÉDICAMENTS COMPARABLES**

### **2.1. Classement ATC 2005**

J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
J01	Antibactériens à usage systémique
J01M	Quinolones antibactériennes
J01MA	Fluoroquinolones
J01MA14	moxifloxacine

### **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

Médicaments strictement comparables (fluoroquinolones anti-pneumococciques) :

- IZILOX 400 mg (moxifloxacine), comprimé pelliculé
- TAVANIC 500 mg (levofloxacine), comprimé pelliculé

Médicaments non strictement comparables :

- CIFLOX 250 mg, 500 mg et 750 mg (ciprofloxacine), comprimé pelliculé et ses génériques
- CIFLOX 500 mg/5 ml (ciprofloxacine), granulés et solution pour suspension buvable
- OFLOCET 200 mg (ofloxacine), comprimé pelliculé sécable et ses génériques
- PEFLACINE 400 mg (péfloxacine), comprimé pelliculé sécable

### **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Tous les antibiotiques ayant les mêmes indications thérapeutiques.

### 3 Analyse des données disponibles

**OCTEGRA 400 mg, comprimé pelliculé, est une AMM bis d'IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé.**

**En conséquence, les conclusions de la Commission de la transparence dans les différents avis relatifs aux spécialités IZILOX, s'appliquent à la spécialité OCTEGRA.**

➤ Indications faisant l'objet de la demande d'inscription

- sinusites aiguës bactériennes
- exacerbations aiguës de bronchite chronique
- pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères

Les données cliniques relatives à la moxifloxacine ont été évaluées par la Commission de la Transparence à l'occasion de la première demande d'inscription de la spécialité IZILOX sur la liste des médicaments remboursables (avis du 12 décembre 2001), du premier renouvellement d'inscription sur cette liste (avis du 29 novembre 2006) et à l'issue de modifications apportées au Résumé des Caractéristiques du Produit (rectificatif d'AMM du 01/04/2009 et avis de la Commission du 8 juillet 2009)<sup>1</sup> portant sur :

- Indications thérapeutiques
- Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi
- Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- Effets indésirables

Depuis l'avis de la Commission de la transparence du 8 juillet 2009, de nouveaux effets indésirables ont été intégrés dans le RCP. Ce sont des phénomènes de « troubles de l'audition y compris surdité, généralement réversible », « faiblesse musculaire » (rares), « agranulocytose », « perte de vision transitoire, en particulier au cours de réactions du SNC neurologiques » (très rares).

Des modifications de la rubrique « mises en garde » ont été faites pour les neuropathies périphériques, les réactions psychiatriques (pouvant apparaître dès la première prise), les patients atteints de myasthénie, les inflammations et ruptures de tendon (pouvant apparaître plusieurs mois après l'arrêt du traitement, les interférences possibles avec la recherche de *Mycobacterium spp* (résultats faussement négatifs), l'utilisation déconseillée dans le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) (cf RCP).

Les données de pharmacovigilance disponibles (PSUR) ne modifient pas le profil de tolérance connu de la moxifloxacine, notamment le risque cardiovasculaire (allongement de l'espace QTc/torsade de pointe, arrêt cardiaque) et hépatique (hépatite fulminante/insuffisance hépatique) faisant l'objet de mises en gardes spéciales et précautions d'emploi (Cf. RCP).

La moxifloxacine est contre-indiquée : chez les patients présentant un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT, des troubles hydro-électrolytiques, en particulier une hypokaliémie non corrigée, une bradycardie cliniquement significative, une insuffisance ventriculaire gauche, des antécédents de troubles du rythme en raison du risque d'arythmie ventriculaire incluant les torsades de pointes. Elle est aussi contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) et chez les patients ayant un taux de transaminases 5 fois supérieur à la normale.

<sup>1</sup> Cf. avis de la Commission de la Transparence du 8 juillet 2009 relatif à la modification de RCP concernant les paragraphes « indications thérapeutiques », « mises en gardes spéciales et précautions d'emploi », « effets indésirables ».

➤ Indications ne faisant pas l'objet de la demande d'inscription

- Extension d'indication (rectificatif d'AMM du 31 octobre 2008) : « *infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée (y compris salpingites et endométrites), non associées à un abcès tubo-ovarien ou pelvien* ».

Cette indication n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la transparence pour la spécialité IZILOX.

L'AMM a été obtenue sur la base de deux études cliniques :

- une étude réalisée entre 1997-1998 (étude 010995)<sup>2</sup> ayant comparée l'efficacité et la tolérance de la moxifloxacine (400mg / jour en une prise) à celles d'une association ciprofloxacine (500 mg en une dose unique) + doxycycline (100 mg deux fois par jour) + métronidazole (400 mg 3 fois par jour) dans le traitement des infections génitales hautes non compliquées. Le critère principal d'efficacité était la réponse clinique évaluée lors de la visite ayant lieu 2 à 14 jours après la fin du traitement.
- une étude réalisée entre 2003-2004 (étude 540013)<sup>3</sup> ayant comparée l'efficacité et la tolérance de la moxifloxacine (400mg / jour en une prise) à celles de l'association ofloxacine (800 mg en 2 prises/j) + métronidazole (1000 mg en 2 prises) dans le traitement des infections génitales hautes non compliquées. Le critère principal était la réponse clinique évaluée lors de la visite réalisée 5 à 24 jours après la fin du traitement.

Dans ces deux études, la moxifloxacine a été non-inférieure (seuil delta = 10%) aux traitements comparateurs, avec des taux de succès cliniques supérieurs à 90% dans l'analyse PP et 75% dans l'analyse ITT. Les comparateurs utilisés dans ces études ne sont plus considérés en France comme des traitements de référence de ces infections.

Par ailleurs, ces études ayant été réalisées à une période où les taux de résistance du gonocoque à la ciprofloxacine étaient faibles, leurs résultats ne peuvent être considérés comme transposables à la pratique clinique avec l'épidémiologie actuelle de la résistance du gonocoque (9,7 % en 2001/2003, 31 % en 2004/2005, 43,2 % en 2006 et 39 % en 2007). Les fluoroquinolones, à l'exception de la ciprofloxacine sur documentation microbiologique, ne sont plus recommandées dans cette indication<sup>4</sup>.

- Extension d'indication (rectificatif d'AMM du 6 juin 2011) :  
« *OCTEGRA 400 mg comprimé pelliculé peut aussi être utilisé en relais d'un traitement intraveineux initial de moxifloxacine chez les patients ayant montré une amélioration de leur état dans les indications suivantes :*
  - *pneumonies communautaires*
  - *infections compliquées de la peau et des tissus mous.* »

Ces indications ont fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la transparence dans le cadre de la demande d'inscription des spécialités IZILOX IV (avis de la CT du 21 juillet 2010).

L'AMM a été obtenu sur la base des résultats de 6 études contrôlées de phase III, ayant évalué l'administration séquentielle (IV puis relais oral éventuel) de la moxifloxacine chez des patients adultes atteints d'une pneumonie aiguë communautaire (PAC) ou d'une infection compliquée<sup>5</sup> de la peau et des tissus mous.

<sup>2</sup> Ross JDC, et al. Prospective, randomized, double-blind, multicenter, multinational study comparing efficacy and safety of moxifloxacin 400 mg po od for 14 days with ofloxacin 400 mg po bid plus metronidazole 500 mg po bid for 14 days in patients with uncomplicated pelvic inflammatory disease (PID) MAIDEN study. Sex Transm Infect 2006; 82: 446-451.

<sup>3</sup> Heystek M and Ross JDC for the PID Study Group. A randomized double-blind comparison of moxifloxacin and doxycycline/metronidazole/ciprofloxacin in the treatment of acute, uncomplicated pelvic inflammatory disease. Int J STD & AIDS 2009; 20: 690-695.

<sup>4</sup> Mise au point : Traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. AFSSAPS Actualisation – Octobre 2008.

<sup>5</sup> Les critères de complication (selon la FDA) : une infection des tissus mous profonds ou nécessitant une intervention chirurgicale, des lésions pré-existantes de la peau, toute pathologie sous-jacente dont les effets pouvaient affecter la libération du médicament au niveau de la lésion ou pouvaient induire une réponse immunologique ou empêcher la cicatrisation.

Rappel des conclusions de la Commission de la transparence sur ces études (cf. avis ZILOX IV du 21/07/2010) :

- Dans l'indication « pneumonie communautaire », les essais cliniques (études MOTIV<sup>6</sup>, MOXARAPID<sup>7</sup>, TARGET<sup>8</sup>) réalisés chez des patients hospitalisés ont montré une efficacité clinique de la moxifloxacine (IV puis relais oral éventuel) non-inférieure à celle d'une bithérapie bêta-lactamine/fluoroquinolone (ceftriaxone IV + lévofloxacine IV/PO) ou bêta-lactamine/macrolide (amoxicilline/acide clavulanique IV/PO ± clarithromycine IV/PO ; ou ceftriaxone IV ± érythromycine IV), avec des taux de succès clinique variant de 85 à 90% (analyse PP).

Cependant, ces études ont inclus un nombre très faible de patients atteints de PAC sévère requérant une hospitalisation en secteur de soins intensifs/réanimation, ce qui limite la transposabilité des résultats dans cette population d'intérêt.

- Dans l'indication « infections compliquées de la peau et des tissus mous », les essais cliniques (100273<sup>9</sup>, 10279<sup>10</sup>, 11974<sup>11</sup>) réalisés chez des patients adultes hospitalisés ont montré une efficacité clinique de la moxifloxacine (IV/PO) non-inférieure à celle d'une bêta-lactamine (amoxicilline-acide clavulanique ou pipéracilline-tazobactam), avec des taux de succès clinique variant de 80 à 90% (analyse PP).

Cependant, les principales infections traitées ont été des abcès et des infections du pied diabétique, avec une prédominance de cocci à Gram positif aérobies (staphylocoques sensibles à la méticilline dans la majorité des cas) suggérant que les infections étaient communautaires.

L'efficacité clinique n'est donc pas établie chez les patients avec des infections cutanées graves (par exemple les dermohypodermes bactériennes et fasciites nécrosantes) et/ou dues à des germes multirésistants. Aussi, une mise en garde a été insérée dans le RCP pour mentionner la faiblesse des données, en particulier dans le traitement des infections sur brûlures sévères, des fasciites, des abcès majeurs, des infections du pied diabétique avec ostéomyélite, et en cas d'infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (un taux de résistance > 50% a été rapporté pour *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline).

**Dans ce contexte, la firme ne sollicite pas l'inscription de la moxifloxacine (OCTEGRA 400 mg comprimé pelliculé) sur la liste de médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications suivantes :**

- **infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée (y compris salpingites et endométrites), non associées à un abcès tubo-ovarien ou pelvien.**
- **infections compliquées de la peau et des tissus mous**

<sup>6</sup> Torres A et al. Moxifloxacin Monotherapy Is Effective in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia: The MOTIV Study—A Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis. 2008 May 15;46(10):1499-509.

<sup>7</sup> Welte T. et al. Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received initial parenteral therapy. Clin Infect Dis. 2005 Dec 15;41(12):1697-705. Epub 2005 Nov 10.

<sup>8</sup> Finch R. et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Jun;46(6):1746-54.

<sup>9</sup> Vick-Fragoso R. et al. Efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin vs intravenous/oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. Infection. 2009;37:407-17. Epub 2009 Sep 18.

<sup>10</sup> Giordano P. et al. Sequential intravenous/oral moxifloxacin versus intravenous piperacillin-tazobactam followed by oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infection. International Journal of Antimicrobial Agents 2005;26:357-365

<sup>11</sup> Etude non publiée

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

➤ Indications faisant l'objet de la demande d'inscription

- sinusites aiguës bactériennes
- exacerbations aiguës de bronchite chronique
- pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères

Les infections concernées par les indications cette spécialité 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 gardes spéciales et précautions d'emploi. Cf RCP).

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Cette spécialité est un traitement de seconde intention, lorsque les antibiotiques habituellement recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés.

Le service médical rendu par OCTEGRA (moxifloxacine) **est important dans ces indications.**

➤ Indications ne faisant pas l'objet de la demande d'inscription

- Extension d'indication : « infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée (y compris salpingites et endométrites), non associées à un abcès tubo-ovarien ou pelvien ».

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moins favorable que celui des autres spécialités actuellement recommandées<sup>3</sup> dans cette indication.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique. Les fluoroquinolones, à l'exception de la ciprofloxacine sur documentation microbiologique, ne sont plus recommandées dans cette indication<sup>3</sup> compte tenu de l'augmentation de la résistance du gonocoque et d'une résistance croisée entre les fluoroquinolones.

Le service médical rendu par OCTEGRA (moxifloxacine) **est insuffisant dans cette indication** comme pour les autres fluoroquinolones (*ofloxacine, norfloxacine et énoxacine, pefloxacine*).

- Extension d'indication : infections compliquées de la peau et des tissus mous

Les infections compliquées de la peau et des tissus mous sont constituées d'entités cliniques très différentes dont les conditions de survenue, la prise en charge thérapeutique et le pronostic sont variables depuis l'ulcère, les plaies infectées, les abcès, l'érysipèle et les pieds diabétiques jusqu'aux formes les plus graves de dermohypodermite bactérienne et de fasciite nécrosante.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité n'est pas établi dans les infections cutanées graves et/ou dues à des germes multi-résistants.

Il existe des alternatives thérapeutiques, y compris pour les germes multi-résistants.

Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique compte tenu de l'insuffisance de la documentation de l'efficacité clinique et des réserves sur la tolérance cardiaque.

Le service Médical Rendu par cette spécialité **est insuffisant dans cette indication**<sup>12</sup> pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies existantes.

#### **4.2. Amélioration du Service médical rendu**

OCTEGRA 400 mg, comprimé pelliculé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé.

#### **4.3. Stratégie thérapeutique**

- Place de la moxifloxacine dans la stratégie thérapeutique

Les fluoroquinolones anti-pneumococques (lévofloxacine, moxifloxacine) sont à réserver au traitement de seconde intention ou en cas de terrain particulier qu'il s'agisse des sinusites (sinusites ethmoïdales et frontales ou en cas d'échec), des exacerbations aiguës des bronchites chroniques et des pneumonies communautaires. Les recommandations nationales actualisées<sup>13</sup> sur l'antibiothérapie des infections respiratoires basses (pneumonies aiguës communautaires, exacerbations aiguës de bronchite chronique) préconisent que si une fluoroquinolone anti-pneumococque est utilisée, la lévofloxacine doit être préférentiellement utilisée.

**Conformément à l'AMM, la moxifloxacine par voie orale et intraveineuse est réservée au traitement de ces infections, 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.**

---

<sup>12</sup> Cf Avis de la Commission de la transparence du 21 juillet 2010 relatif à la spécialité IZILOX IV (moxifloxacine).

<sup>13</sup> Mise au point : Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Afssaps – 13 juillet 2010. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Antibiotherapie-par-voie-generale-dans-les-infections-respiratoires-basses-de-l-adulte-Mise-au-point>



- La moxifloxacine n'a pas de place dans les indications suivantes :

- *Infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée (y compris salpingites et endométrites), non associées à un abcès tubo-ovarien ou pelvien*

A l'heure actuelle, les traitements probabilistes recommandés sont des traitements monodoses qui doivent être mis en œuvre aussitôt après un prélèvement bactériologique. La stratégie antibiotique doit être dirigée contre *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*, les deux bactéries les plus fréquemment en cause. infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée (y compris salpingites et endométrites), non associées à un abcès tubo-ovarien ou pelvien

Le schéma suivant est recommandé :

- Traitement anti-gonococcique
  - 1<sup>ère</sup> intention : ceftriaxone : 250 à 500 mg en une seule injection (IM ou IV)
  - 2<sup>ème</sup> intention : céfixime : 400 mg en une prise orale unique.

En cas de contre-indication aux bêta-lactamines : spectinomycine : 2 g en une seule injection intramusculaire.

Sous contrôle bactériologique : ciprofloxacine : 500 mg en une prise orale unique. L'augmentation de la résistance du gonocoque à la ciprofloxacine est actuellement rapide et atteint des taux élevés (40 % des souches en France en 2007). Ces données font qu'un traitement par ciprofloxacine ne doit être utilisé que sous réserve d'une documentation bactériologique et d'une vérification de l'efficacité *in vitro* de l'antibiotique, situation difficilement compatible avec un traitement probabiliste. Les autres fluoroquinolones ne peuvent pas être recommandées du fait d'une résistance croisée entre toutes les fluoroquinolones. De plus, ces molécules présentent d'emblée une moins bonne activité que la ciprofloxacine vis-à-vis du gonocoque, la norfloxacine étant la moins performante, l'ofloxacine posant en plus des problèmes de mauvaise diffusion pharyngée.

- Associé au traitement anti-Chlamydia
  - azithromycine : 1 g en monodose
  - ou doxycycline : 200 mg/j en deux prises par voie orale pendant 7 jours.

- *Infections compliquées de la peau et des tissus mous*

Le traitement habituel comporte en général des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables. Il y a de nombreux choix possibles, dépendant des bactéries et de leur niveau de résistance.

La moxifloxacine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du fait de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les infections sévères et/ou dues à des bactéries multi-résistantes et des réserves sur la tolérance cardiaque.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de la spécialité OCTEGRA est représentée les patients adultes atteints de sinusites aiguës bactériennes, d'exacerbations aiguës de bronchite chronique ou de pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères, dues à des bactéries sensibles à la moxifloxacine et 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.

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant d'estimer cette population.

En pratique, les patients qui bénéficieront de la spécialité OCTEGRA 400 mg, sont les mêmes que ceux qui bénéficient actuellement de la spécialité IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé.

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel aout 2011), IZILOX comprimé a fait l'objet de 285 000 prescriptions en ville ; les indications les plus fréquemment retrouvées ayant été : sinusites (42%), bronchites (25%) et pneumopathies à micro-organisme non précisé (6%).

Selon les données du GERS (CMA décembre 2011), la spécialité IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé, a fait l'objet de 889 539 unités vendues en ville et 56 077 à l'hôpital.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (boîtes de 5 et 7 comprimés) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités (boîtes de 5, 7 et 50 comprimés) dans les indications :

- sinusites aiguës bactériennes
- exacerbations aiguës de bronchite chronique
- pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères

4.5.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %

La Commission de la transparence souligne le fait que la mise à disposition de spécialités identiques mais sous des noms de marque différents est susceptible d'augmenter l'offre médicamenteuse, de manière artificielle et non conduite par le bon usage, et d'induire des erreurs de prescriptions.