

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 février 2009

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 6 novembre 2007 (JO du 13 novembre 2007)

NOROXINE 400 mg, comprimé enrobé

Boîte/ 10 (CIP :3308572)

Laboratoire MSD - CHIBRET

norfloxacin

Code ATC : J01MA06

Liste I

Date de l'AMM : 20 février 1985 (Procédure nationale)

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

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

norfloxacin

1.2. Indications

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la norfloxacin. 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 cystites aiguës non compliquées de la femme de moins de 65 ans ;
- aux autres infections urinaires basses, y compris dans les localisations prostatiques, et aux infections hautes de l'adulte, dues aux germes définis comme sensibles à la norfloxacin ;
- à l'urétrite gonococcique masculine aiguë, récente, sans signe de dissémination ;
- à l'infection cervicale gonococcique féminine non compliquée de signes cliniques de diffusion pelvienne.

Au cours du traitement d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Staphylococcus aureus*, l'émergence de mutants résistants a été décrite et peut justifier l'association d'un autre antibiotique. Une surveillance microbiologique à la recherche d'une telle résistance doit être envisagée, en particulier en cas de suspicion d'échec.

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

Posologie : cf. R.C.P.

2 Données de prescriptions :

Selon les données IMS (CMA février 2008), NOROXINE a fait l'objet de 691 000 prescriptions.

NOROXINE 400 mg est prescrit principalement chez les femmes (82,6%) ; la majorité des prescriptions étant réalisée par des médecins généraliste (96 %). Les indications à l'origine d'une prescription de NOROXINE sont :

- | | |
|---|-------|
| ➤ autres maladies de l'appareil urinaire : | 83,6% |
| o dont cystite : | 40,1% |
| o dont autres affections de l'appareil urinaire | 43,1% |
| ➤ symptômes/appareil urinaire | 4,1% |
| ➤ maladies des organes génitaux de l'homme | 3,2% |

à la posologie moyenne de 2 comprimés par jour pour une durée moyenne de traitement de 9,4 jours.

3 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

3.1. Réévaluation du service médical rendu

Le laboratoire a fourni des nouvelles données^{1,2}. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

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

Selon les recommandations de l'Afssaps 2008, les deux seules indications de la norfloxacin sont :

- ***Les cystites aiguës simples en traitement de 2^{ème} intention ou en cas de suspicion d'infection à S.saprophyticus, en traitement de 3 jours.***
- ***Les cystites compliquées (dont sont exclues, sauf exception, les infections de l'homme qui doivent être traitées comme des prostatites) en traitement de 2^{ème} intention, ou après antibiogramme en traitement d'au moins 5 jours.***

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans ces seules indications.

3.2. Place dans la stratégie thérapeutique

• **Cystite aiguë simple**

AMM actuelle : **« cystites aiguës non compliquées de la femme de moins de 65 ans »** ;

Définition : Il s'agit des cystites survenant chez la femme sans terrain particulier, sans comorbidité, et sans facteurs de risque de complications.

➤ ***Traitement antibiotique proposé***

Le traitement probabiliste recommandé est :

- en 1^{ère} intention : fosfomycine trométamol, en dose unique.
- en 2^{ème} intention : nitrofurantoïne pendant 5 jours, ou fluoroquinolone en prise unique (ciprofloxacine ou ofloxacine) ou en traitement de 3 jours (ciprofloxacine, loméfloxacine, norfloxacine, ofloxacine).

En cas de suspicion d'infection à S.saprophyticus (femme de moins de 30 ans et recherche de nitrites négative à la BU) :

- soit la nitrofurantoïne pendant 5 jours,
- soit une fluoroquinolone (ciprofloxacine, loméfloxacine, norfloxacine, ofloxacine) pendant 3 jours.

¹ Auquer F, Cordon F, Gorina E, Caballero JC, Adalid C, Batlle J; Urinary Tract Infection Study Group. Single-dose ciprofloxacin versus 3 days of norfloxacin in uncomplicated urinary tract infections in women. Clin Microbiol Infect. 2002 Jan;8(1):50-4.

² Nicolle LE, Madsen KS, Debeeck GO, Blochlinger E, Borrild N, Bru JP, Mckinnon C, O'Doherty B, Spiegel W, Van Balen FA, Munday P. Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. Scand J Infect Dis. 2002;34(7):487-92.

³ Afssaps. Mise au point sur le traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. Octobre 2008

⁴ Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Les infections à Neisseria gonorrhoea en France en 2006 : progression importante chez les femmes et augmentation persistante des résistances à la ciprofloxacine. Institut de veille sanitaire. Février 2008.

⁵ AFSSAPS. Recommandation de bonne pratique. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Juin 2008.

- **Cystite compliquée**

AMM actuelle : « autres infections urinaires basses, y compris dans les localisations prostatiques »

Les Infections urinaires (IU) compliquées sont des IU survenant chez des patients ayant au moins un facteur de risque pouvant rendre l'infection plus grave et le traitement plus complexe.

Ces facteurs de risque de complication sont :

- les anomalies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire, quelles qu'elles soient (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent, ...) ;
- certaines situations pathologiques (diabète, immunodépression, insuffisance rénale, ...) ;
- certains terrains physiologiques (homme, sujet âgé avec comorbidité, grossesse).

Chez l'homme, les IU sont systématiquement à considérer comme compliquées du fait de la fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous-jacentes. Chez eux, toute cystite (sauf cas exceptionnel) doit être considérée et traitée comme des prostatites aiguës.

Le sujet âgé est défini arbitrairement dans les publications par tout individu de plus de 65 ans. Il est cependant préférable de prendre en compte l'âge physiologique plutôt que celui de l'état civil. En conséquence, une cystite survenant chez une femme de plus de 65 ans n'ayant aucune comorbidité est à considérer et à traiter comme une cystite simple.

Ne rentrent pas dans ce cadre :

- la cystite de la femme de plus de 65 ans sans autre facteur de risque de complication (à *considérer et traiter comme une cystite simple*),
- la cystite de l'homme (à *considérer et traiter comme une prostatite aiguë, sauf exception*).

➤ **Traitement antibiotique des cystites compliquées**

Le principe est de différer l'antibiothérapie, si la clinique le permet, pour l'adapter d'emblée aux résultats de l'antibiogramme, ce qui limite le risque de sélectionner une bactérie encore plus résistante.

- Si le traitement ne peut pas être retardé dans l'attente des résultats de l'antibiogramme (importance des symptômes, terrain, ...), le traitement probabiliste recommandé en prenant en compte la pression de sélection est :

- en 1ère intention : nitrofurantoïne (hors-AMM) (Accord professionnel) ;
- en 2ème intention (*par ordre alphabétique*) :
 - . céfixime (Grade A) (cf. argumentaire),
 - . ou fluoroquinolone (ciprofloxacine ou ofloxacine, voire énoxacine, loméfloxacine ou norfloxacine) (Grade A) (cf. argumentaire).

- Si le traitement peut être différé de 48h, l'antibiotique choisi en fonction des résultats de l'antibiogramme pourra être (*par ordre alphabétique*) :

- amoxicilline,
- ou amoxicilline-acide clavulanique,
- ou céfixime,
- ou fluoroquinolone (ciprofloxacine ou ofloxacine, voire énoxacine ou loméfloxacine ou norfloxacine),
- ou nitrofurantoïne,
- ou pivmecillinam,
- ou sulfaméthoxazole-triméthoprim.

La durée totale de traitement recommandée est d'au moins 5 jours (Accord professionnel), sauf pour la nitrofurantoïne pour laquelle elle est d'au moins 7 jours (Accord professionnel).

Les quinolones de 1ère génération ne sont pas recommandées (Accord professionnel), même si la bactérie apparaît comme sensible à l'antibiogramme.

- **Pyélonéphrite aiguë simple ou compliquées :**

AMM actuelle : « infections hautes de l'adulte, dues aux germes définis comme sensibles à la norfloxacine » :

La norfloxacine (voie orale uniquement), la loméfloxacine et la péfloxacine ne sont pas recommandées dans les pyélonéphrites simples ou compliquées (PNA) car leurs données microbiologiques et pharmacologiques, comme leurs balances bénéfice/risque, ne sont pas en leur faveur par rapport aux autres fluoroquinolones précédemment citées. La norfloxacine et la loméfloxacine ont des paramètres pharmacocinétiques entraînant potentiellement une moins bonne activité.

La norfloxacine n'est plus recommandée dans le traitement des PNA.

- **Prostatites aiguës :**

AMM actuelle : « autres infections urinaires basses, y compris dans les localisations prostatiques »

La norfloxacine n'est pas recommandée dans le traitement des prostatites aiguës en raison d'une biodisponibilité insuffisante par rapport aux autres fluoroquinolones.

La norfloxacine n'est plus recommandée dans le traitement des prostatites (avec ou sans infection urinaire).

- **Urétrite et cervicites gonococciques :**

AMM actuelle : « urétrite gonococcique masculine aiguë, récente, sans signe de dissémination [...] infection cervicale gonococcique féminine non compliquée de signes cliniques de diffusion pelvienne ».

- 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 (ofloxacine, norfloxacine et péfloxacine) 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.

La norfloxacine n'est plus recommandée dans le traitement des urétrites et des cervicites.

3.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux que dans les indications « cystites aiguës simples et cystites compliquées ».

3.3.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

3.3.2. Taux de remboursement : 65%