

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 avril 2015

**OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable**

B/10 (CIP : 34009 329 032 3 8)

**MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé**

B/2 (CIP : 34009 339 124 8 2)

**OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml, solution auriculaire en récipient unidose**

B/20 (CIP : 34009 339 863 5 3)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	ofloxacin
Code ATC (2013)	J01MA01 (comprimés) S02AA16 (solution auriculaire) (antibiotique appartenant à la famille des fluoroquinolones)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><b><u>OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable :</u></b>            « Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à l'ofloxacin avant d'initier le traitement. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.            Chez l'adulte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections urinaires hautes et basses, compliquées ou non ; prostatites sévères.</li> <li>- Infections de l'appareil génital :               <ul style="list-style-type: none"> <li>o urétrites gonococciques dues à des souches de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensibles et urétrites non gonococciques ;</li> <li>o infections gynécologiques hautes, y compris les infections dues à des souches de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensibles ;</li> </ul> </li> <li>- En traitement de relais des infections ostéoarticulaires ;</li> <li>- Suppuration bronchique, en l'absence de toute atteinte parenchymateuse :               <ul style="list-style-type: none"> <li>o chez le sujet à risque (éthylisme chronique, tabagisme, sujet de plus de 65 ans),</li> <li>o chez le bronchitique chronique lors de poussées itératives ;</li> </ul> </li> </ul>

- **Infections ORL :**
  - o sinusites chroniques ;
  - o poussées de surinfection des otites chroniques (quelle que soit leur nature) et des cavités d'évidement ;
  - o préparations préopératoires d'otites chroniques ostéitiques ou cholestéatomateuses.
- **Infections sévères dues à des bacilles à Gram - et à des staphylocoques sensibles dans leurs manifestations :**
  - o septicémiques ;
  - o respiratoires ;
  - o ORL chroniques ;
  - o urinaires ;
  - o de l'appareil génital ;
  - o osseuses et articulaires ;
  - o cutanées ;

**Situations particulières : Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif de la maladie du charbon.**

**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. L'emploi d'ofloxacine dans les infections graves, notamment bactériémiques à Pseudomonas aeruginosa et acinetobacter, est déconseillé. »**

**MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé :**

**« Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à l'ofloxacine avant d'initier le traitement. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.**

**Chez l'adulte :**

**Monoflocet 200 mg comprimé pelliculé est indiqué en traitement monodose des cystites aiguës simples non compliquées de la femme adulte non ménopausée. »**

**OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml, solution auriculaire en récipient unidose :**

**« Traitement local des otorrhées purulentes :**

- sur aérateur transtympanique,
- sur cavité d'évidement,
- sur otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert.

**Remarque : aucune étude n'a été menée dans l'otite externe.**

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

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date initiale : <ul style="list-style-type: none"><li>- OFLOCET 1,5 mg/0,5 mL, solution auriculaire en récipient unidose : 21/11/95</li><li>- OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable : 30/07/86</li><li>- MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé : 28/06/95</li></ul> Rectificatif : <ul style="list-style-type: none"><li>- 30/04/13 : modifications des sections 4.3, 4.4, 4.6, 4.7, 4.8, et 4.9 du RCP (Fait l'objet d'un avis séparé<sup>1</sup>)</li></ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classements ATC (2013)	MONOFLOCET 200 mg et OFLOCET 200 mg : J Anti-infectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01M Quinolones antibactériennes J01MA Fluoroquinolones J01MA01 Ofloxacin  OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml : S Organes sensoriels S02 Médicaments otologiques S02A Anti-infectieux S02AA Anti-infectieux S02AA16 Ofloxacin
------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités OFLOCET et MONOFLOCET réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 1<sup>er</sup> juin 2010.

La Commission de la transparence a émis, en date du 6 octobre 2010, un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux des spécialités OFLOCET et MONOFLOCET dans les indications de l'AMM avec un Service Médical Rendu (SMR) important, excepté dans l'indication «traitement de l'urétrite gonococcique et non gonococcique» de la spécialité OFLOCET 200mg pour laquelle le SMR est insuffisant depuis 2006<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence OFLOCET et MONOFLOCET. Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP. 01/04/2015

<sup>2</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence OFLOCET et MONOFLOCET. Renouvellement d'inscription. 18/10/2006

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

#### **OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable :**

« Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à l'ofloxacin avant d'initier le traitement. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Chez l'adulte :

- Infections urinaires hautes et basses, compliquées ou non ; prostatites sévères.
- Infections de l'appareil génital :
  - o urétrites gonococciques dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles et urétrites non gonococciques ;
  - o infections gynécologiques hautes, y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles ;
- En traitement de relais des infections ostéoarticulaires ;
- Suppuration bronchique, en l'absence de toute atteinte parenchymateuse :
  - o chez le sujet à risque (éthylisme chronique, tabagisme, sujet de plus de 65 ans),
  - o chez le bronchitique chronique lors de poussées itératives ;
- Infections ORL :
  - o sinusites chroniques ;
  - o poussées de surinfection des otites chroniques (quelle que soit leur nature) et des cavités d'évidement ;
  - o préparations préopératoires d'otites chroniques ostéitiques ou cholestéatomateuses.
- Infections sévères dues à des bacilles à Gram - et à des staphylocoques sensibles dans leurs manifestations :
  - o septicémiques ;
  - o respiratoires ;
  - o ORL chroniques ;
  - o urinaires ;
  - o de l'appareil génital ;
  - o osseuses et articulaires ;
  - o cutanées ;

Situations particulières : Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif de la maladie du charbon.

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. L'emploi d'ofloxacin dans les infections graves, notamment bactériémiques à *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter*, est déconseillé. »

#### **MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé :**

« Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à l'ofloxacin avant d'initier le traitement.

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

Chez l'adulte :

Monoflocet 200 mg comprimé pelliculé est indiqué en traitement monodose des cystites aiguës simples non compliquées de la femme adulte non ménopausée. »

#### **OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml, solution auriculaire en récipient unidose :**

« Traitement local des otorrhées purulentes :

- sur aérateur transtympanique,
- sur cavité d'évidement,

- sur otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert.

Remarque : aucune étude n'a été menée dans l'otite externe.

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

## 03.2 Posologie

### **OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable :**

Adultes :

*Chez le sujet aux fonctions rénales normales :*

400 mg/jour en deux prises (soit un comprimé matin et soir).

Pour le traitement de la suppuration bronchique, la posologie est de 400 mg/jour en une seule prise.

Cette posologie peut être augmentée jusqu'à 600 ou 800 mg/jour chez des malades de poids élevé, et/ou en cas d'infections sévères, notamment chez l'immunodéprimé, ou en cas d'infection d'origine nosocomiale à germes Gram - multirésistants tels que pseudomonas, acinetobacter et serratia. Pour ces derniers germes ainsi que pour *Staphylococcus aureus*, l'association à un autre antibiotique, adapté au germe causal, est recommandée.

Pour le traitement des infections gynécologiques hautes, la durée du traitement sera de 3 semaines.

Dans les infections urinaires basses de la femme, trois situations sont envisageables :

- cystites aiguës simples non compliquées de la femme adulte non ménopausée : 2 comprimés dosés à 200 mg en une seule prise (cf Monoflocet) ;
- cystites de la femme présentant les facteurs de risque suivants : cystites récidivantes, âge supérieur à 65 ans : le traitement est de 5 jours ;
- dans les autres cas d'infection urinaire basse (stase ou dilatation des voies urinaires par anomalie anatomique ou fonctionnelle, infection sur sonde, immunodépression, diabète, échec d'un traitement antibiotique antérieur), les schémas raccourcis ne s'appliquent pas.

...

Enfant :

Dans les cas exceptionnels du traitement des infections sévères, le schéma posologique utilisable est le suivant : 10 à 15 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes, sans dépasser 400 mg/jour en deux prises.

### **MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé :**

Femme adulte :

400 mg en une seule prise, soit 2 comprimés dosés à 200 mg.

Population pédiatrique :

Monoflocet 200 mg comprimé pelliculé est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la fin de la période de croissance.

Durée de traitement : 1 jour.

### **OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml, solution auriculaire en récipient unidose :**

Instiller chaque matin la totalité du contenu du récipient unidose (soit environ 10 gouttes) dans le conduit auditif de l'oreille atteinte, et renouveler l'opération le soir.

La durée du traitement est habituellement de 7 jours.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une étude prospective randomisée (Ascioglu O. et al<sup>3</sup>, 2013) qui a comparé l'efficacité et la tolérance d'une prise quotidienne de moxifloxacine 400 mg voie orale (VO) (n=560) versus la prise deux fois par jour d'ofloxacine 400 mg VO et de métronidazole 500 mg VO (n=543) pendant 14 jours dans le traitement des infections pelviennes non compliquées.

Les résultats ne mettent pas en évidence de différence entre l'efficacité clinique et bactériologique du traitement par moxifloxacine en prise unique et celle du traitement par deux prises quotidiennes d'ofloxacine et de métronidazole.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 17 avril 2009 au 16 avril 2013) qui n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance. Une surveillance régulière est maintenue pour les 3 signaux déjà identifiés, à savoir la macrosomie, la cécité/toxicité oculaire et les interactions médicamenteuses. Par ailleurs, le PBRER (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report) couvrant la période du 17 avril 2013 au 16 avril 2014 a mis en évidence 7 nouveaux signaux (dermatite exfoliative, insuffisance cardiaque, choc/collapsus circulatoire, hypertension, hyperglycémie, hyponatrémie et conjonctivite) dont l'analyse est en cours d'évaluation.

► Dans l'étude de Ascioglu O. et al<sup>3</sup>, les événements indésirables ont été principalement des troubles gastro-intestinaux dans les deux groupes d'étude, avec une incidence plus élevée dans le groupe de patientes traitées par ofloxacine et métronidazole (25,5% vs 37,2%). Le profil de tolérance d'ofloxacine est conforme à celui décrit dans le RCP.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées ; elles font l'objet d'un avis séparé.

► 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 (cumul mobile annuel été 2014) :

- OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable a fait l'objet de 397 000 prescriptions, principalement dans le traitement de maladies de l'appareil génito-urinaire (58%), de maladies de l'appareil respiratoire (16%), de maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde (8%). Ces prescriptions sont effectuées essentiellement par les médecins généralistes (78%) et des urologues (14%). La posologie moyenne est de 2 comprimés par jour et la durée moyenne de prescription de 10 jours.
- MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé a fait l'objet de 18 000 prescriptions, principalement dans le traitement des maladies de l'appareil génito-urinaire (91%). Ces prescriptions sont effectuées par les médecins généralistes (76%), des gynécologues (15%), et des urologues (9%).
- OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml, solution auriculaire a fait l'objet de 658 000 prescriptions. Elle est principalement prescrite dans les maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde (94%). Ces

---

<sup>3</sup> Ascioglu O. et al. Single daily dose of moxifloxacin versus ofloxacin plus metronidazole as a new treatment approach to uncomplicated pelvic inflammatory disease: a multicenter prospective randomized trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;171 :116-21.

prescriptions sont effectuées essentiellement par les médecins généralistes (73%), suivi des médecins ORL (21%). Dans 80% des prescriptions, la posologie est comprise entre 1,6 et 2 unidoses/prise avec 2 prises par jour. La durée moyenne de prescription est de 8 jours.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Un rapport d'expertise a été diffusé en 2013 par l'ANSM<sup>4</sup> concernant la caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques vis-à-vis de l'émergence de résistances bactériennes. Les fluoroquinolones, dont fait partie l'ofloxacin, ont été identifiées comme une classe d'antibiotiques particulièrement génératrice de résistances bactériennes dont la prescription et/ou la dispensation doit être contrôlée par des mesures spécifiques. La résistance de E.coli aux fluoroquinolones a nettement augmenté au cours de ces 10 dernières années mais est très variable selon le terrain: 3% à 25% aujourd'hui en France, selon la présentation clinique et le terrain<sup>5</sup>. Chez la femme entre 15 et 65 ans, la résistance reste proche de 5%. Un traitement par quinolones dans les 6 mois précédents expose au risque de sélection de souches moins sensibles. Il est donc recommandé d'éviter les prescriptions répétées de fluoroquinolones chez un même patient et ne pas les utiliser en traitement probabiliste chez un patient déjà traité par quinolones dans les 6 mois précédents (quelle qu'en ait été l'indication).

Dans l'objectif de préserver l'efficacité de ces traitements, un document à destination des professionnels de santé concernant le bon usage des antibiotiques a été publié par la HAS en 2014<sup>6</sup>.

Les données acquises de la science sur les infections urinaires et les infections de l'appareil génital et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>5,7</sup>.

### **Infections urinaires hautes et basses<sup>5</sup> :**

#### ➤ Cystite aigüe simple :

Pour les raisons écologiques évoquées, la place des fluoroquinolones a évolué dans la prise en charge de la cystite aigüe simple depuis le dernier renouvellement d'inscription: les fluoroquinolones (ciprofloxacine ou ofloxacin) sont désormais indiquées en 3<sup>ème</sup> intention (en dernier recours) en traitement probabiliste, après le fosfomycine-trométamol et le pivmécillinam.

#### ➤ Pyélonéphrite aiguë (PNA):

La Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) confirme le maintien des fluoroquinolones dans le traitement probabiliste de la PNA non compliquée. Le traitement probabiliste recommandé dans cette indication est une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) par voie parentérale (céfotaxime ou ceftriaxone) ou une fluoroquinolone, par voie orale d'emblée chaque fois que possible (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacin). En revanche, les C3G parentérales sont désormais à privilégier vis-à-vis des fluoroquinolones dans le traitement probabiliste de la PNA à risque de complication sans signe de gravité relevant d'une hospitalisation initiale. Les fluoroquinolones ne font plus partie du traitement probabiliste de la PNA grave.

### **Infections de l'appareil génital :**

Le CNGOF, dans ses recommandations de 2012<sup>7</sup>, préconise pour le traitement des infections génitales hautes non compliquées, en 1<sup>ère</sup> intention, l'association ofloxacin 400 mg x 2/j + métronidazole 500 mg x 2/j pendant 14 jours avec une recherche de gonocoque systématique et une injection intra-musculaire complémentaire de ceftriaxone 500 mg associée secondairement en cas de découverte de gonocoque, ou d'emblée en fonction du contexte (haute prévalence, facteurs de risque, suivi aléatoire...).

<sup>4</sup> ANSM. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques ». Novembre 2013.

<sup>5</sup> SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. 2014.

<sup>6</sup> HAS. Fiche mémo : principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. Février 2014.

<sup>7</sup> Collège National Des Gynécologues Et Obstétriciens Français (CNGOF). Recommandations pour la pratique clinique - Cinquième partie. Les infections génitales hautes. 2012.

Les données acquises de la science sur les infections ostéoarticulaires, les suppurations bronchiques, les infections ORL<sup>8</sup>, les infections sévères à gram négatif et à des staphylocoques sensibles, les otorrhées purulentes<sup>8</sup>, et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 6 octobre 2010, la place des spécialités OFLOCET et MONOFLOCET dans la stratégie thérapeutique des indications suscitées n'a pas été modifiée. Depuis 2006<sup>2</sup>, l'ofloxacin n'est plus recommandé dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'urétrite gonococcique et non gonococcique.

## 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 6 octobre 2010 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

▮ Les affections concernées par les spécialités OFLOCET et MONOFLOCET 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.

▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ Ces spécialités ont toujours une place dans la stratégie thérapeutique des infections relevant de leurs indications thérapeutiques, excepté dans l'urétrite gonococcique et non gonococcique (cf paragraphe 04.4).

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par :**

- **MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé et OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml, solution auriculaire reste important dans les indications et aux posologies de l'AMM.**
- **OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable reste important dans les indications et aux posologies de l'AMM, excepté dans l'indication du « traitement de l'urétrite gonococcique et non gonococcique » pour laquelle il reste insuffisant.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM, excepté dans l'indication « traitement de l'urétrite gonococcique et non gonococcique ».**

**Tenant compte du SMR insuffisant octroyé à OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable dans l'indication « traitement de l'urétrite gonococcique et non gonococcique » et au vu des arguments ayant fondé cette conclusion, la Commission émet également un avis défavorable au maintien de l'agrément aux collectivités dans cette indication.**

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### ▮ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

<sup>8</sup> SPILF. Recommandations de bonne pratique : antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. Novembre 2011