

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
20 juillet 2016*****fluméquine*****APURONE 400 mg, comprimés**  
**B/ 30 comprimés (CIP : 3400932009756)**

Laboratoire GERDA

Code ATC	<b>J01MB07 (Quinolones antibactériennes)</b>
Motif de l'examen	<b>Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« APURONE comprimé est indiqué dans le traitement des infections suivantes. Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la fluméquine avant d'initier le traitement. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. Chez l'adulte : - Cystites aiguës simples non compliquées, - Cystites récidivantes. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 24/05/1976 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Rectificatifs du RCP en date des 8 et 23 décembre 2010, 25 octobre 2011, 29 mai 2011 (harmonisation européenne de l'information des quinolones) et 22 décembre 2014.
Classification ATC	2015 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01M Quinolones antibactériennes J01MB Autres quinolones J01MB07 fluméquine

## 02 CONTEXTE

Dans son avis du 22 juillet 2015, à l'occasion de l'examen de son renouvellement d'inscription, la Commission a considéré que le service médical rendu de PIPRAM FORT, à base d'acide pipémidique, quinolone de 1<sup>ère</sup> génération, était insuffisant dans les indications « cystites aiguës simples non compliquées » et « cystites récidivantes ». La Commission avait conclu qu'en raison de l'augmentation des résistances à *E. coli*, de l'impossibilité de le prescrire en traitement court et des risques de mutation croisée avec les fluoroquinolones, cette spécialité n'avait plus de place dans le traitement de la cystite aigue simple ou récidivante.

A l'issue de cet examen, la Commission a souhaité réévaluer le service médical rendu de la spécialité APURONE à base de fluméquine, autre quinolone de 1<sup>ère</sup> génération restant actuellement remboursable dans les mêmes indications.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« APURONE comprimé est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la fluméquine avant d'initier le traitement.

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

Chez l'adulte :

- Cystites aiguës simples non compliquées,
- Cystites récidivantes. »

## 04 POSOLOGIE

### « Posologie

#### **Femme adulte**

1200 mg par jour, soit 1 comprimé dosé à 400 mg 3 fois par jour.

## Population pédiatrique

APURONE comprimé est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent (voir rubrique 4.3 du RCP).

## Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau. Ils sont à prendre de préférence après les repas pour éviter les troubles digestifs. »

# 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

## 05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les antibiotiques utilisables par voie orale, recommandés dans le traitement des infections urinaires communautaires :

- en traitement probabiliste :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge
MONURIL fosfomycine trométamol <i>Zambon</i>	Traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme.	5 janvier 2011	Important	/	Oui
URIDOZ fosfomycine trométamol <i>Lucien Therabel Pharma</i>	Traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme.	6 octobre 2010	Important	/	Oui
SELEXID Pivmécillinam <i>Leopharma</i>	Limitées aux infections urinaires dues aux germes définis comme sensibles.	3 avril 2013	Important uniquement en cas cystite aiguë simple de la femme	V	Oui
FURADANTINE Nitrofurantoïne <i>Merck Santé</i>	Traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte, l'adolescente et la petite fille à partir de l'âge de 6 ans, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice-risque ne peut être utilisé par voie orale.	8 janvier 2014	Important dans les nouvelles indications de l'AMM	/	Oui
FURADOINE Nitrofurantoïne <i>Merck Santé</i>		26 novembre 2008	Important	/	Oui
MICRODOINE Nitrofurantoïne <i>Gomenol</i>		25 juin 2014	Important	/	Oui
CIFLOX Ciprofloxacine <i>Bayer</i>	Infections urinaires.	20 novembre 2002	Important	/	Oui
OFLOCET Ofloxacine <i>Sanofi-Aventis</i>	Infections urinaires hautes et basses, compliquées ou non ; prostatites sévères.	15 avril 2015	Important	/	Oui

- sur documentation microbiologique :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge
AUGMENTIN Amoxicilline acide clavulanique <i>GlaxoSmithKline</i>	Cystite Pyélonéphrite	9 mars 2011	Important	/	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge
CIBLOR Amoxicilline acide clavulanique <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Cystites aiguës récidivantes, cystites non compliquées de la femme et pyélonéphrites aiguës non compliquées dues à des germes sensibles.	17 janvier 2007	Important	/	Oui
BACTRIM sulfaméthoxazole-triméthoprime <i>Roche</i>	Traitement des infections urinaires hautes et basses de la femme; notamment traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans.	22 octobre 2014	Important	/	Oui

## 05.2 Autres technologies de santé

Sans objet

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents sont les antibiotiques utilisables par voie orale, recommandés dans le traitement des infections urinaires communautaires et figurant dans les tableaux ci-dessus.**

## 06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la fluméquine. 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 urinaires basses non compliquées, aiguës ou récidivantes de l'adulte, dues aux germes définis comme sensibles. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens
<b>Indication</b>	26 novembre 2008 Renouvellement de l'inscription
<b>SMR</b> (libellé)	Important sur documentation microbiologique dans les indications de l'AMM.

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 07.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

### 07.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période de 1<sup>er</sup> juillet 2011 au 31 octobre 2014)

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, notamment dans le cadre d'une harmonisation européenne des rubriques du RPC des quinolones.

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

## 07.3 Données de prescription

Selon les données IMS (CMA hiver 2015), la spécialité APURONE a fait l'objet de 10 839 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Les données acquises de la science sur les cystites aiguës simples ou récidivantes et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>1,2</sup>.

Dans le traitement de la cystite aiguë simple, un traitement antibiotique court, à élimination urinaire prolongée est recommandé. Les antibiotiques recommandés en traitement probabiliste sont :

- en première intention : la fosfomycine-trométamol en dose unique.
- en deuxième intention : le pivmecillinam pendant 5 jours
- en troisième intention : une fluoroquinolone (ciprofloxacine ou ofloxacine) en prise unique ou la nitrofurantoïne pendant 5 jours.

Les quinolones de première génération (acide pipémidique, acide nalidixique, fluméquine) n'ont plus de place dans le traitement des cystites aiguës simples, et ce pour plusieurs raisons :

- la fréquence des *E. coli* et autres bactéries résistantes in vitro à ces molécules est plus élevée,
- par comparaison avec les fluoroquinolones (rapport AFORCOPI-BIO 2007), elles ne peuvent être prescrites en traitement court,
- elles favorisent l'émergence de mutants de premier niveau capables de faire le lit de résistances aux fluoroquinolones par mutations supplémentaires.

Le nitrofurantoïne faisait partie des antibiotiques recommandés en deuxième intention dans le traitement de la cystite aiguë simple. Cependant sa toxicité hépatique et pulmonaire, en particulier lors de traitements prolongés, notamment en prophylaxie des infections urinaires récidivantes, a conduit à restreindre son utilisation en dernier recours lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées<sup>3,4,5</sup>.

Le traitement curatif d'un épisode de cystite récidivante est similaire à celui d'une cystite aiguë simple. Les quinolones, fluoroquinolones et les céphalosporines ne sont pas recommandées en antibioprophylaxie en raison du risque d'émergence de résistances.

**Depuis le dernier renouvellement d'inscription du 26 novembre 2008, APURONE n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.**

---

<sup>1</sup> SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Mise au point 2014. Disponible sur le site de la SPILF : [http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections\\_urinaires-long.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections_urinaires-long.pdf)

<sup>2</sup> Bruyère F, Cariou G, Boiteux JP, Hoznek A et al. Cystites aiguës. Prog Urol 2008, 18, 9-13

<sup>3</sup> AFSSaPS. Lettre aux professionnels de santé. Restriction d'utilisation de la nitrofurantoïne en raison du risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires. Mars 2012. [accédé le 27/06/2016] :

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nitrofurantoine-Restiction-d-utilisation-en-raison-d-un-risque-de-survenue-d-effets-indesirables-graves-hepatiques-et-pulmonaires-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

<sup>4</sup> Cf. avis de la Commission de la Transparence du 8 janvier 2014 relatif à la spécialité FURADANTINE

<sup>5</sup> ANSM. Nitrofurantoïne : rappel sur le respect des indications et le bon usage - Point d'Information. 2016. [accédé le 27/06/2016] : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Nitrofurantoine-rappel-sur-le-respect-des-indications-et-le-bon-usage-Point-d-Information>.

## 09 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 26 novembre 2008 sont modifiées.**

### 09.1 Service Médical Rendu

▀ Les infections urinaires sont des pathologies très fréquentes, représentant le second site d'infection bactérienne après l'arbre respiratoire. Ces infections sont le plus souvent bénignes, mais elles peuvent en cas de localisation parenchymateuse (pyélonéphrites, prostatites) s'accompagner d'un sepsis sévère et engager le pronostic vital.

▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de la cystite aigue simple ou récidivante.

▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

▀ Toutefois, en raison de l'augmentation des résistances à *E. coli*, de l'impossibilité de le prescrire en traitement court et des risques de mutation croisée avec les fluoroquinolones, cette spécialité n'a plus de place dans le traitement de la cystite aigue simple ou récidivante.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par APURONE est insuffisant dans les indications de l'AMM.**

## 010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de l'AMM.**