

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 janvier 2016

ciprofloxacin

UNIFLOX, comprimé pelliculé sécable

B/1 (CIP : 34009 336 523 9 5)

CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable

B/12 (CIP: 34009 364 293 4 5)

CIFLOX 500 mg, comprimé pelliculé sécable

B/12 (CIP: 34009 364 296 3 5)

CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable

Boîte de 1 flacon (CIP: 34009 344 194 0 9)

CIFLOX 200 mg/100 ml, solution pour perfusion (IV)

B/1 flacon (CIP : 34009 376 227 1 4)

CIFLOX 400 mg/200 ml, solution pour perfusion (IV)

B/1 flacon (CIP : 34009 376 228 8 2)

Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS

Code ATC	J01MA02 (fluoroquinolone)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>➤ <u>UNIFLOX</u></p> <p>« [...] <u>Chez l'adulte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement monodose de : <ul style="list-style-type: none"> - la cystite aiguë non compliquée de la femme non ménopausée - de l'urétrite et de la cervicite* gonococciques (voir rubrique 4.4 du RCP), <p>La ciprofloxacin doit être administrée pour le traitement des urétrites et cervicites gonococciques seulement si la présence d'une souche de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> résistante à la ciprofloxacin peut être exclue.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxie des infections invasives à <i>Neisseria meningitidis</i>. »

➤ **CIFLOX**

« [...] **Chez l'adulte**

- Infections des voies respiratoires basses dues à des bactéries à Gram négatif
 - exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive
 - infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou de bronchectasie
 - pneumonie
- Otite moyenne chronique purulente
- Exacerbation aiguë de sinusite chronique, en particulier due à des bactéries à Gram négatif
- Infections urinaires
- Infections de l'appareil génital
 - Urétrite et cervicite gonococciques dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles*
 - Orchiépididymite y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
 - Infections gynécologiques hautes y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
- Infections gastro-intestinales (par ex. diarrhée du voyageur)
- Infections intra-abdominales
- Infections de la peau et des parties molles dues à des bactéries à Gram négatif
- Otite maligne externe
- Infections ostéoarticulaires
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis**
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

La ciprofloxacine peut être utilisée pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.

Chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose due à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

La ciprofloxacine peut également être utilisée pour traiter des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent, si nécessaire.

Le traitement devra être exclusivement instauré par des médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et/ou des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).»

*Indication concernant uniquement les formes orales de CIFLOX.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure d'octroi) ; - UNIFLOX (procédure nationale) : 16 septembre 1993 - CIFLOX formes orales (procédure de reconnaissance mutuelle) : CIFLOX 250 mg, 500 mg – 24 juillet 1987 - CIFLOX formes injectables (procédure de reconnaissance mutuelle) : CIFLOX 200 mg/100ml (30 octobre 1987), CIFLOX 400mg/200ml (10 octobre 1996) Derniers rectificatifs en : - juillet 2014 (UNIFLOX et CIFLOX formes injectables et comprimés) - juin 2015 (CIFLOX suspension buvable)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière (CIFLOX formes injectables uniquement)
Classification ATC	2013 J anti-infectieux généraux à usage systémique J01 antibactériens à usage systémique J01M quinolones antibactériennes J01MA fluoroquinolones J01MA02 ciprofloxacine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 07/08/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 25 mai 2011, la Commission a considéré que le SMR de CIFLOX et UNIFLOX était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

3.1.1 UNIFLOX

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

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

Chez l'adulte

- Traitement monodose de :
 - la cystite aiguë non compliquée de la femme non ménopausée
 - de l'urétrite et de la cervicite* gonococciques (voir rubrique 4.4 du RCP),

La ciprofloxacine doit être administrée pour le traitement des urétrites et cervicites gonococciques seulement si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à la ciprofloxacine peut être exclue (voir rubrique 4.4 du RCP).

- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*. »

3.1.2 CIFLOX

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

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

Chez l'adulte

- Infections des voies respiratoires basses dues à des bactéries à Gram négatif
 - exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive
 - infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou de bronchectasie
 - pneumonie
- Otite moyenne chronique purulente
- Exacerbation aiguë de sinusite chronique, en particulier due à des bactéries à Gram négatif
- Infections urinaires
- Infections de l'appareil génital
 - Urétrite et cervicite gonococciques dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles*
 - Orchépididymite y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
 - Infections gynécologiques hautes y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
- Infections gastro-intestinales (par ex. diarrhée du voyageur)
- Infections intra-abdominales
- Infections de la peau et des parties molles dues à des bactéries à Gram négatif
- Otite maligne externe
- Infections ostéoarticulaires
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis**
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

La ciprofloxacine peut être utilisée pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.

Chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose due à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

La ciprofloxacine peut également être utilisée pour traiter des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent, si nécessaire.

Le traitement devra être exclusivement instauré par des médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et/ou des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).»

*Indication concernant uniquement les formes orales de CIFLOX.

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{1,2,3,4}. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées :

4.1.1 Revue Cochrane de Langton et al, 2014

Cette revue systématique avait comme objectifs d'une part, de déterminer si un traitement antibiotique en début d'infection due à *P. aeruginosa* chez les enfants et adultes atteints de mucoviscidose éradique l'organisme, retarde l'apparition de l'infection chronique, et améliore les résultats cliniques, et d'autre part, d'évaluer s'il existe une stratégie d'antibiothérapie particulière qui soit supérieure ou plus coûteuse que d'autres stratégies et comparer les événements indésirables des différentes stratégies d'antibiothérapie (dont les infections des voies respiratoires par d'autres micro-organismes).

Au total, 3 essais ont été inclus étudiant les exacerbations pulmonaires (n=171) et deux essais étudiant le traitement à long terme (n=85). Les résultats les plus importants tels que la qualité de vie et la fonction pulmonaire ont été pris en considération.

Il convient de noter que les études incluses sont anciennes et avaient une durée de suivi trop courte. Également, plusieurs études ont inclus un trop faible nombre de patients.

Les résultats concernant la ciprofloxacine ont été les suivants :

- Un essai contrôlé randomisé (n=26) a comparé la ciprofloxacine orale associée à la colistine nébulisée par rapport au traitement habituel. Les résultats à deux ans suggèrent que le traitement de l'infection précoce résulte en l'éradication microbiologique de la *P. aeruginosa* plus souvent que l'absence de traitement anti-pseudomonas, OR 0,12 IC₉₅ % [0,02 ; 0,79].
- Un essai a comparé la ciprofloxacine orale associée à la colistine nébulisée versus une solution de tobramycine nébulisée en monothérapie (n=223). Cette étude n'a pas mis en évidence de différence entre les deux stratégies. Cependant, la puissance de l'étude était sans doute insuffisante.
- De même, un autre essai ayant comparé la colistine inhalée à la tobramycine nébulisée (les deux associées à la ciprofloxacine orale) n'a pas mis en évidence de différence entre les deux stratégies. La fréquence d'isolation de *S. maltophilia* a été augmentée dans les deux groupes.
- Un essai portant sur 306 enfants âgés de 1 à 12 ans a comparé une solution de tobramycine nébulisée en administration cyclique, au traitement adapté aux résultats de l'antibiogramme, associés à la ciprofloxacine ou à un placebo. L'analyse primaire n'a mis en évidence aucune différence en termes du délai jusqu'à exacerbation pulmonaire ou de

¹Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 10;11:CD004197.

²Remington T, Jahnke N, Harkensee C. Oral anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 29;10:CD005405.

³Knottnerus BJ, Grigoryan L, Geerlings SE et al. Comparative effectiveness of antibiotics for uncomplicated urinary tract infections: network meta-analysis of randomized trials. Fam Pract. 2012 Dec;29:659-70.

⁴Zalmanovici Trestioreanu A, Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 25;10:CD004785.

la proportion de cultures positives à *P. aeruginosa* entre les interventions évaluées. Une analyse *post-hoc* effectuée par les auteurs de la revue (non ajustée à l'âge) a mis en évidence une différence en faveur du traitement cyclique en termes du nombre de cultures positives pour *P. aeruginosa*, OR 0,51 (IC_{95%} [0,31 ; 0,28]).

4.1.2 Revue Cochrane de Remington T et al (2013)

Les objectifs étaient de déterminer les bénéfices et les inconvénients du traitement antibiotique oral chez les personnes atteintes de mucoviscidose, infectées par *P. aeruginosa*, dans :

1. Le traitement d'une exacerbation bronchique ;
2. Le traitement à long terme d'une infection chronique.

Ont été inclus 3 essais étudiant les exacerbations pulmonaires (171 patients) et deux essais étudiant le traitement à long terme (85 patients).

Les auteurs n'ont identifié aucune preuve concluante indiquant qu'un traitement antibiotique anti-*Pseudomonas* oral serait plus ou moins efficace que le traitement standard (inhale ou intraveineux) que ce soit pour les exacerbations pulmonaires ou pour le traitement à long terme de l'infection chronique par *P. aeruginosa*. Cependant, ces résultats ne peuvent pas être considérés comme une preuve d'équivalence des différentes stratégies car les schémas des études n'étaient pas adaptés.

4.1.3 Meta--analyse de Knottnerus B et al (2012)

L'objectif était de comparer l'efficacité et les effets indésirables de tous les antibiotiques pertinents pour le traitement des infections des voies urinaires non compliquées chez la femme avec une culture positive. Une méta-analyse en réseau a été effectuée.

Parmi les antibiotiques comparés, la ciprofloxacine a été l'un des plus efficaces dans cette étude d'après les auteurs.

Toutefois, les auteurs ont combiné des différents schémas de traitement pour un même antibiotique dans un seul bras ce qui rend difficile l'interprétation des résultats.

Par ailleurs, la transposabilité de ces résultats à la thérapie probabiliste n'est pas assurée, de même qu'à la pratique française, du fait de la diversité des contextes géographiques des études. A noter également que le faible nombre des études incluses dans le réseau remet en cause la robustesse des résultats.

4.1.4 Revue Cochrane de Zalmanovici et al (2013)

Cette revue avait comme objectif d'étudier l'efficacité, les effets indésirables et le développement de résistance aux antibiotiques de différents schémas de traitement prophylactique pour l'infection à méningocoques.

Au total ; 24 études ont été incluses; dix-neuf avec 2 531 participants randomisés et cinq comprenant 4 354 participants randomisés en clusters.

La ciprofloxacine (RR=0,04 ; IC_{95%} [0,01; 0,12]), la rifampicine (RR=0,17 IC_{95%} [0,13;0,24]), la minocycline (RR=0,28 IC_{95%} [0,21;0,37] et la pénicilline (RR=0,47 IC_{95%} [0,24 ; 0,94]) se sont avérées plus efficaces que le placebo une semaine après le traitement pour éradiquer la *N. Meningitidis*.

Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} février 2010 au 31 janvier 2015).

Les signaux suivants ont été évalués pendant la période du dernier PSUR (N°35) puis réfutés car absence de lien causal retrouvé :

- Coma hypoglycémique
- Stomatites
- Neuropathie périphérique
- Interactions avec le zolpidem, l'itraconazole, l'agomélatine et la méthadone
- Syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA)
- DRESS
- Rhabdomyolyse
- Manie induite par antimicrobiens
- Troubles hémolytiques chez les patients déficitaires en G6PD.

► Suite à la persistance de signalements d'effets indésirables connus, l'ANSM a publié une note d'information destinée aux professionnels de santé et aux patients et portant sur les risques d'effets indésirables des quinolones qui nécessitent une restriction d'utilisation ou une surveillance particulière⁵.

► L'association entre la prise de quinolones et la survenue de décollement rétinien est en cours d'évaluation au niveau européen notamment suite aux résultats d'une étude pharmaco-épidémiologique récente menée par l'ANSM à partir des données de l'assurance maladie.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables » et « mises en garde et précautions d'emploi ».

Les précautions relatives à la minimisation du risque connu d'allongement de l'intervalle QT ont été détaillées.

Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2015), CIFLOX a fait l'objet de 649 572 prescriptions.

CIFLOX est majoritairement prescrit dans les cystites (23% des prescriptions).

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2015), UNIFLOX a fait l'objet de 16 423 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

⁵ANSM ; Profil de sécurité des quinolones administrées par voie générale - Point d'Information. Octobre 2015. Disponibles sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Profil-de-securite-des-quinolones-administrees-par-voie-generale-Point-d-Information>

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science^{6,7,8,9} sur les infections mentionnées dans l'AMM de CIFLOX et d'UNIFLOX et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 25 mai 2011, la place de CIFLOX/UNIFLOX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée, à l'exception de la cystite simple ou les fluoroquinolones doivent désormais être utilisées en troisième intention.

Un rapport d'expertise a été diffusé en 2013 par l'ANSM concernant la caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques vis-à-vis de l'émergence de résistances bactériennes. Les fluoroquinolones, dont fait partie la ciprofloxacine, 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 d'*E.coli* aux fluoroquinolones a nettement augmenté au cours de ces 10 dernières années mais est très variable selon le terrain et la présentation clinique: 3% à 25% aujourd'hui en France 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

En outre, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) précise les modalités de bon usage des fluoroquinolones chez l'adulte dans une lettre d'information sur les antibiotiques datant de mai 2015 :

Les fluoroquinolones (FQ) :

- sont bactéricides avec une activité principalement concentration dépendante.
- ont une biodisponibilité équivalente par voie orale ou IV (sauf ciprofloxacine : 70 %).
- diffusent largement dans les tissus (dont l'os, la prostate, le rein...) et les macrophages.

Le potentiel de sélection de résistance des FQ impose certaines limites :

Pas de prescription en probabiliste pour les patients ayant reçu une quinolone dans les 6 mois (quelle que soit l'indication).

- Utilisation à fortes doses et en association sur certaines espèces (*P. aeruginosa*, *S. aureus*).
- En raison de résistances par paliers, éviter de prescrire une FQ s'il y a une résistance de 1^{er} niveau. Si c'est indispensable, il faut de fortes doses et y associer une autre molécule.
- Choisir la FQ la plus active sur la bactérie isolée ou présumée et celle ayant la meilleure PK au site de l'infection.

Les quinolones restent indiquées en première intention :

- dans les infections ostéo-articulaires et les infections du pied diabétique documentées (ces infections difficiles à traiter nécessitant très rapidement une parfaite documentation microbiologique). Leur utilisation en probabiliste doit être limitée au maximum.

⁶ ANSM. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques ». Novembre 2013.

⁷ HAS. Fiche mémo : principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. Février 2014.

⁸ SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. 2014.

⁹ Chidiac C et al: Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones administrées par voie systémique chez l'adulte (ciprofloxacine, évofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine). SPILF ; Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2015-MAP-fluoroquinolones-SPILF.pdf>

- certaines infections urinaires (pyélonéphrite aigue simple, infections urinaires masculines ambulatoires en cas de fièvre et de mauvaise tolérance des signes fonctionnels urinaires),
- dans la légionellose (forme grave et/ou des immunodéprimés), la fièvre Q.
- les infections liées au bioterrorisme (en traitement prophylactique post exposition et en traitement curatif du charbon, de la peste, et de la tularémie).

Pour les autres indications, les fluoroquinolones restent indiquées en seconde ou troisième ligne :

- **soit après documentation microbiologique ou en association** : urétrites, cervicites dues au gonocoque sensible aux quinolones, salpingites et endométrites (associer impérativement un traitement actif sur *N. gonorrhoeae* et anaérobies).
- **soit en cas d'impossibilité d'utiliser d'autres antibiotiques** (allergie vraie aux bêtalactamines contre indiquant leur utilisation) : pneumonies communautaires, pneumonie nosocomiale en absence d'argument pour une BMR, sinusites maxillaire aigue purulente, méningite en cas de suspicion de *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *E. coli* et prophylaxie des infections invasives à *N. meningitidis*, infections intra abdominales, et infections spontanées du liquide d'ascite.
- **soit en seconde ou troisième intention (après échec par exemple)** : sinusites maxillaire aigue purulente, pneumonie communautaire, infections urinaires (cystite simple, cystite à risque de complication, infections urinaires masculines).

Les infections cutanées et des parties molles et les endocardites infectieuses **ne relèvent pas** de la prescription de quinolones.

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 25 mai 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les affections concernées par les spécialités UNIFLOX et CIFLOX se caractérisent par une évolution vers un handicap 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 sont des médicaments de première, seconde ou troisième intention selon l'indication thérapeutique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par UNIFLOX et CIFLOX reste important dans les indications de l'AMM.

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 de l'AMM.

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

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.