

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 mars 2018

L'avis de la commission de la Transparence adopté le 24 janvier 2018 a fait l'objet d'une audition d'un des laboratoires le 21 mars 2018.

norfloxacine

NORFLOXACINE ARROW 400 mg, comprimé pelliculé

plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 10 comprimé(s) (CIP : 3400936267114)
plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 50 comprimé(s) (CIP : 3400956502929)

Laboratoire ARROW GENERIQUES

NORFLOXACINE BIOGARAN 400 mg, comprimé pelliculé

plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 10 comprimé(s) (CIP : 3400936133419)

Laboratoire BIOGARAN

NORFLOXACINE CRISTERS 400 mg, comprimé pelliculé

plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 10 comprimé(s) (CIP : 3400936266971)

Laboratoire CRISTERS

NORFLOXACINE EG 400 mg, comprimé pelliculé

plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 10 comprimé(s) (CIP : 3400936125483)

Laboratoire EG LABO-LABORATOIRES EUROGENERIC

NORFLOXACINE MYLAN 400 mg, comprimé pelliculé

plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 10 comprimé(s) (CIP : 3400936267343)

Laboratoire MYLAN S.A.S

NORFLOXACINE RANBAXY 400 mg, comprimé pelliculé

plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 10 comprimé(s) (CIP : 3400937465335)

Laboratoire RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES

NORFLOXACINE SANDOZ 400 mg, comprimé pelliculé

plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 10 comprimé(s) (CIP : 3400936797420)

Laboratoire SANDOZ SAS

NORFLOXACINE TEVA 400 mg, comprimé pelliculé

plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 10 comprimé(s) (CIP : 3400936267053)

Laboratoire TEVA SANTE

NORFLOXACINE ZENTIVA 400 mg, comprimé pelliculé

plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 10 comprimé(s) (CIP : 3400936747104)

plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 50 comprimé(s) (CIP : 3400956554508)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	J01MA06 (antibactériens quinolones)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu (SMR) suite à une saisine de la direction de la sécurité sociale en application de l'article R.163-19 du code de la sécurité sociale
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la norfloxacine. 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.</p> <p>Elles sont limitées:</p> <ul style="list-style-type: none">• aux cystites aiguës non compliquées de la femme de moins de 65 ans,• aux autres infections urinaires basses, y compris dans les localisations prostatiques, dues aux germes définis comme sensibles à la norfloxacine,• aux pyélonéphrites aiguës simples dues aux germes définis comme sensibles à la norfloxacine,• 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. <p>Au cours du traitement d'infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et à <i>Staphylococcus aureus</i>, 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.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	J J01 J01M J01MA J01MA06	Anti-infectieux (usage systémique) Antibactériens (usage systémique) Antibactériens quinolones fluoroquinolone norfloxacine

02 CONTEXTE

Ces spécialités sont des génériques de la spécialité NOROXINE 400 mg.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription (18 février 2009), la Commission avait considéré que le service médical rendu de la spécialité princeps NOROXINE restait important dans les 2 seules indications :

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

En 2015, les recommandations de la SPILF sur l'antiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires¹ ont été actualisées et les quinolones urinaires (norfloxacine, enoxacine et loméfloxacine) n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique. En novembre 2016, la HAS a publié une fiche mémo² sur la cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme. Cette fiche mémo est disponible en annexe du présent avis.

En 2016, le laboratoire MSD FRANCE a demandé la radiation de la spécialité princeps NOROXINE 400 mg. Un avis favorable a été rendu par la Commission le 16 mars 2016, ce dernier mentionnait l'absence de place dans la stratégie thérapeutique de la norfloxacine dans les indications de l'AMM.

En conséquence, dans son avis du 8 février 2017 portant sur le renouvellement de l'inscription des spécialités à base de loméfloxacine (LOGIFLOX et DECALOGIFLOX) la Commission, s'appuyant sur ces mêmes recommandations de la SPILF¹, a considéré que le service médical rendu par ces spécialités était désormais insuffisant pour justifier le maintien de leur prise en charge par la solidarité nationale dans l'ensemble des indications de l'AMM au regard des alternatives disponibles.

Elle a ainsi rendu un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

Enfin, le laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT a demandé la radiation de sa spécialité ENOXOR 200 mg. Un avis favorable a été rendu par la Commission le 8 février 2017, ce dernier mentionnait également l'absence de place dans la stratégie thérapeutique de l'enoxacine dans les indications de l'AMM.

Considérant tout cela, le 12 juin 2017, la direction de la sécurité sociale, en application de l'article R.163-19 du code de la sécurité sociale, a saisi la Commission, afin qu'elle se prononce sur

¹ SPILF. Diagnostic et antiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Actualisation au 11 décembre 2015.

² HAS. Fiche mémo : cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme. Novembre 2016

l'ensemble des spécialités génériques à base de norfloxacine. Chacun des laboratoires concernés a été sollicité afin de présenter des nouvelles données ou arguments.

03 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Seuls les laboratoires TEVA et ARROW ont présenté une réponse.

Les laboratoires n'ont fourni aucune nouvelle donnée clinique susceptible de modifier les conclusions de la Commission sur le profil d'efficacité ou de tolérance de ces spécialités.

Les données présentées sont essentiellement des données concernant la sensibilité d'*E. Coli* aux antibiotiques ainsi que des recommandations concernant la stratégie thérapeutique^{3,4,5,6}.

Par ailleurs, une réévaluation du rapport bénéfice/risque des quinolones a été engagée par l'EMA en février 2017 en raison de l'existence d'effets indésirables persistants et graves, principalement des troubles musculo-squelettiques ou du système nerveux⁷. Les conclusions de cette évaluation ne sont pas encore connues.

04 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Pour rappel, un rapport d'expertise a été diffusé en 2013 par l'ANSM⁸ concernant la caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques vis-à-vis de l'émergence de résistances bactériennes. Les fluoroquinolones 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.

Les dernières données montrent une progression significative de la résistance des *E. coli* aux fluoroquinolones : 3% à 25% aujourd'hui en France selon la présentation clinique et le terrain. La résistance acquise aux fluoroquinolones est plus élevée chez les femmes plus âgées (sans qu'il soit possible de définir un seuil d'âge) et chez les hommes. En revanche, chez la femme entre 15 et 65 ans, la résistance aux fluoroquinolones de *E.Coli* 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 2014⁹.

Par ailleurs, un rapport sur la consommation d'antibiotiques et la résistance aux antibiotiques en France a été publié en novembre 2015 par l'ANSM et l'InVS¹⁰. Il montre que la consommation des quinolones est en diminution sur la période 2004-2014 (-16,1%).

³ F. Bruyère, M. Vidoni Y. Péan, J.A. Ruimy, R. Elfassi. Analyse microbiologique de plus de 600 infections urinaires fébriles prises en charge dans un réseau de soin. Progrès en urologie 2013;23: 890-898

⁴ PS Pavlakis. Prevention of recurrent cystitis in pre-menopausal women: from mechanisms to therapy. Current Women's Health Reviews 2012;8:177-182

⁵ Référentiel du Collège Français des Urologues (3^{ème} édition). Disponible sur <http://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college.html>

⁶ Recommandations de European Association of Urology. Disponibles sur <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3>

⁷ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Quinolones_and_fluoroquinolones-containing_medicinal_products/human_referral_prac_000065.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

⁸ ANSM. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques ». Novembre 2013.

⁹ HAS. Fiche mémo : principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. Février 2014.

¹⁰ ANSM-INVS. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Bilan des données de surveillance. Novembre 2015. Disponible en ligne au lien suivant :

Les recommandations de la SPILF¹ sont résumées ci-dessous ; la partie relative aux cystites a été reprise par la HAS² et a fait l'objet d'une fiche mémo disponible en annexe du présent avis.

Quelle que soit l'indication concernée, et afin de limiter le risque de sélection des résistances, les recommandations¹ préconisent d'utiliser préférentiellement les quinolones pour lesquelles les CMI sont les plus basses : ciprofloxacine, ofloxacine ou levofloxacine selon la situation clinique. La loméfloxacine, la norfloxacine et l'enoxacine ne sont plus recommandées en raison de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques moins favorables que les autres fluoroquinolones.

En conclusion, la norfloxacine n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique des infections urinaires.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu

- Les maladies concernées par les spécialités à base de norfloxacine 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 de l'infection urinaire comme les autres fluoroquinolones.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques. Les fluoroquinolones doivent être épargnées afin de limiter le risque d'apparition de résistances.
- Les spécialités à base de norfloxacine n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique dans l'ensemble des indications de l'AMM au regard des alternatives disponibles.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les génériques à base de NORFLOXACINE dosée à 400 mg est insuffisant pour justifier le maintien de la prise en charge par la solidarité nationale dans l'ensemble des indications de l'AMM au regard des alternatives disponibles.

05.2 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 médicaments agréés à l'usage des collectivités dans les indications de leur AMM des génériques de NOROXINE 400 mg.

[http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-necessite-d-une-mobilisation-determinee-et-durable.](http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-necessite-d-une-mobilisation-determinee-et-durable)

ANNEXE



Fiche Mémo

Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme

Novembre 2016

Le but de cette fiche mémo est de favoriser la prescription appropriée d'antibiotiques, afin de diminuer les résistances bactériennes pouvant conduire à des impasses thérapeutiques. Le choix de l'antibiotique, sa dose et sa posologie sont les éléments à prendre en compte pour une prescription adaptée.

→ Les facteurs de risque de complication sont la grossesse, toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'immunodépression grave, un âge supérieur à 75 ans, ou supérieur à 65 ans avec au moins 3 critères de Fried (cf. page 3). Le diabète, type 1 ou 2, n'est pas un facteur de risque de complication.

Cystite aiguë simple (aucun facteur de risque de complication)

- Diagnostic clinique : signes seuls ou associés : brûlures et douleurs à la miction, pollakiurie, mictions impérieuses. Présence d'hématurie dans 30 % des cas.
- Recherche de leucocytes et nitrites positive par réalisation d'une bandelette urinaire.
 - Ne pas prescrire un examen cytobactériologique des urines (ECBU).
- Les traitements recommandés sont :

1 ^{re} intention	fosfomycine-trométamol, 3 grammes en dose unique
2 ^{re} intention	pivmécillinam, 400 mg x 2/j, pendant 5 jours

Cystite aiguë à risque de complications (au moins 1 facteur de risque)

- Réalisation d'une bandelette urinaire et en cas de positivité d'un ECBU.
- Le diagnostic est posé si leucocyturie $> 10^4$ /ml et bactériurie $\geq 10^3$ UFC/ml pour *Escherichia coli*, *Staphylococcus* et $\geq 10^4$ UFC/ml pour les autres entérobactéries, *Corynebacterium urealyticum*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*.
- Un bilan étiologique est à envisager au cas par cas en fonction du facteur de risque de complication.

→ Si le traitement peut être différé : traitement adapté à l'antibiogramme.

- Par ordre de préférence et selon l'antibiogramme * :

1 ^{re} intention	amoxicilline, 1 g x 3/j, pendant 7 jours
2 ^e intention	pivmécillinam, 400 mg x 2/j, pendant 7 jours
3 ^e intention	nitrofurantoïne, 100 mg x 3/j, pendant 7 jours (contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 40 ml/min, si prise supérieure à 10 jours risque d'effets secondaires rares mais graves, notamment pulmonaires et hépatiques)

* Pour les autres alternatives préconisées au-delà de la 3^e intention, se référer au texte de la recommandation de bonne pratique de la SPILF : « [Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte](#) », 2015.

→ Si le traitement ne peut pas être différé (cas rares : patiente très symptomatique, terrain particulier) : traitement probabiliste avec adaptation secondaire systématique de l'antibiothérapie à l'antibiogramme :

1 ^{re} intention	nitrofurantoïne, 100 mg x 3/j, pour une durée totale de 7 jours (contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 40 ml/min, si prise supérieure à 10 jours risque d'effets secondaires rares mais graves, notamment pulmonaires et hépatiques)
2 ^e intention	<ul style="list-style-type: none">• céfixime, 200 mg x 2/j, pour une durée totale de 7 jours,• ou fluoroquinolone (ciprofloxacine, 500 mg x 2/j, ou ofloxacine, 200 mg x 2/j) pour une durée totale de 5 jours.

- Pas d'ECBU sauf si évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours ou de récidive précoce dans les 2 semaines).

Cystite aiguë récidivante (au moins 4 épisodes pendant une période de 12 mois) sans facteur de risque de complication

- ECBU pour les premiers épisodes et en cas de mauvaise réponse thérapeutique faisant suspecter une antibiorésistance.
- Pas d'investigations complémentaires systématiques chez la femme non ménopausée avec examen clinique normal.
- Le traitement curatif d'un épisode de cystite récidivante est celui d'une cystite simple.
- Prévention des récidives :
 - apports hydriques suffisants, mictions non retenues, régularisation du transit intestinal et arrêt des spermicides s'il y a lieu ;
 - la canneberge peut être proposée en prévention des cystites récidivantes à *E. coli*, à la dose de 36 mg/j de proanthocyanidine ;
 - les œstrogènes peuvent être proposés en application locale chez les femmes ménopausées après avis gynécologique.
- Antibioprophylaxie si au moins un épisode par mois.
- Nitrofurantoïne contre-indiquée. Fluoroquinolones et bétalactamines doivent être évitées.
- Cystite post-coitale, prise dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel :

1 ^{re} intention	1 comprimé de 100 mg de triméthoprime (1 fois par jour maximum) ou cotrimoxazole 400/80
2 ^e intention	3 grammes de fosfomycine-trométamol (administration tous les 7 jours au maximum en raison de l'effet prolongé de la prise unique)

- Autres situations, si infections urinaires très fréquentes (au moins 1 fois par mois), une antibioprophylaxie continue peut être proposée, réévaluation au moins 2 fois par an :

1 ^{re} intention	1 comprimé de 100 mg de triméthoprime par jour ou cotrimoxazole 400/80
2 ^e intention	3 grammes de fosfomycine-trométamol tous les 7 jours

- Pas d'ECBU sauf si évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours ou de récidive précoce dans les 2 semaines).

Critères de Fried

- Perte de poids involontaire au cours de la dernière année
- Vitesse de marche lente
- Faible endurance
- Faiblesse/fatigue
- Activité physique réduite



www.has-sante.fr

5 avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél : +33 (0) 1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0) 1 55 93 74 00