

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 avril 2019

lévofloxacine hémihydratée

TAVANIC 500 mg, comprimé pelliculé sécable

B/5 (CIP : 34009 349 655 6 2)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	J01MA12 (Fluoroquinolones)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« TAVANIC est indiqué chez les adultes pour le traitement des infections suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sinusites aiguës bactériennes. • Exacerbations aiguës de bronchite chronique. • Pneumonies communautaires. • Infections compliquées de la peau et des tissus mous <p>Pour les infections mentionnées ci-dessus, TAVANIC ne doit être utilisé que lorsque les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pyélonéphrites et infections urinaires compliquées. • Prostatites chroniques bactériennes. • Cystites non compliquées. • Maladie du charbon : prophylaxie post-exposition et traitement curatif. <p>TAVANIC peut également être utilisé en relais d'un traitement intraveineux initial de lévofloxacine chez les patients ayant montré une amélioration de leur état.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale (procédure nationale) : 30/12/1988 En procédure de reconnaissance mutuelle suite à la procédure européenne d'arbitrage (article 30) finalisée le : 31/07/2012.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière
Classification ATC	J Antiinfectieux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01M Quinolones antibactériennes J01MA Fluoroquinolones J01MA12 Lévofoxacine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité TAVANIC (lévofoxacine) réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 08/09/2010 (JO du 24/12/2010).

A noter que le laboratoire ne sollicite pas le renouvellement d'inscription de TAVANIC dans les indications **actuellement non remboursables suivantes** :

- « Infections urinaires compliquées » chez la femme¹ et « Cystites non compliquées », conformément à sa demande de non inscription initiale notifiée dans un avis² de la Commission du 4 mars 2015,
- « Infections compliquées de la peau et des tissus mous », pour laquelle la Commission avait conclu à un SMR insuffisant dans son avis³ du 18 mars 2015.

S'agissant de ces indications non remboursables, et conformément à l'article R163-3 du Code de la Sécurité Sociale, la Commission doit se prononcer sur le SMR de l'ensemble des indications de l'AMM dans le cadre du renouvellement d'inscription.

Dans ses différents avis, la CT a considéré que le SMR de TAVANIC était important dans les autres indications de l'AMM.

A noter qu'en février 2017, une réévaluation du rapport bénéfice/risque des quinolones et des fluoroquinolones a été instaurée par l'EMA en raison de l'existence d'effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles, affectant principalement le système musculo-squelettique et le système nerveux. Les conclusions de cette évaluation ont fait l'objet d'un point d'information en octobre 2018 par l'ANSM⁴.

¹ L'infection urinaire masculine est considérée comme une infection urinaire compliquée et prise en charge comme une prostatite aiguë, indication préexistante à l'harmonisation européenne du RCP.

² Avis CT du 04/03/2015 –TAVANIC – Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14220_TAVANIC_PIS_EI_NON_DEMANDEE_Avis1_CT14220.pdf

³ Avis CT du 18/03/2015 –TAVANIC – Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12590_TAVANIC_PIC_EI_Avis2_CT12590.pdf

⁴ANSM. Antibiotiques quinolones et fluoroquinolones, contraceptifs hormonaux : retour d'information sur le PRAC d'octobre 2018 - Point d'information (16/10/2018). Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Antibiotiques-quinolones-et-fluoroquinolones-contraceptifs-hormonaux-retour-d-information-sur-le-PRAC-d-octobre-2018-Point-d-information>

Par ailleurs, le PRAC a recommandé dans le cadre d'une procédure de signal européen, la diffusion de deux lettres aux professionnels de santé portant d'une part sur l'augmentation des risques rares d'anévrisme aortique et de dissection aortique associée aux quinolones et fluoroquinolones systémiques et inhalés ; et d'autre part sur le risque d'effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles affectant principalement le système musculo-squelettique et le système nerveux⁵.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« TAVANIC est indiqué chez les adultes pour le traitement des infections suivantes :

- Sinusites aiguës bactériennes.
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique.
- Pneumonies communautaires.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Pour les infections mentionnées ci-dessus, TAVANIC ne doit être utilisé que lorsque les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés.

- Pyélonéphrites et infections urinaires compliquées.
- Prostatites chroniques bactériennes.
- Cystites non compliquées.
- Maladie du charbon : prophylaxie post-exposition et traitement curatif

TAVANIC peut également être utilisé en relais d'un traitement intraveineux initial de lévofloxacine chez les patients ayant montré une amélioration de leur état.

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

► Le laboratoire a fourni les résultats :

- d'une étude contrôlée de non-infériorité, randomisée (1:1), visant à comparer l'efficacité clinique de lévofloxacine versus céfuroxime dans le traitement des exacerbations aiguës des broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO)⁶

⁵ Fluoroquinolones par voie systémique ou inhalée : Risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique, lettre aux professionnels de santé. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e450f89c38d289d109abc9edc0263852.pdf

⁶ Yoon et al. Efficacy of levofloxacin versus cefuroxime in treating acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease International. Journal of COPD 2013;8 329–334

- d'une étude contrôlée de non-infériorité (Zhang)⁷, randomisée (1:1), réalisée dans 15 centres chinois visant à comparer les taux d'éradication bactérienne obtenu après traitement de lévofloxacine versus ciprofloxacine dans la prostatite chronique.
- d'une revue systématique Cochrane⁸ ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance des anti-infectieux utilisés pour le traitement des prostatites chroniques bactériennes. Cette revue a inclus 2 études randomisées comparant spécifiquement la lévofloxacine dont l'étude chinoise de Zhang⁷ précitée et une étude réalisée auprès de 383 patients précédemment évaluée par la Commission (avis⁹ d'inscription du 16 juillet 2003 relatif à l'extension d'indication de TAVANIC aux prostatites chroniques bactériennes).

Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la CT sur le profil d'efficacité de la lévofloxacine.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSURs ou PBRERs couvrant la période du 2 octobre 2009 au 1^{er} octobre 2018).

► Parmi les principales mesures prises pour raison de sécurité (mentionnées dans le dernier PBREER du 2 octobre 2015 au 1^{er} octobre 2018), la FDA américaine recommande de restreindre l'utilisation des fluoroquinolones dans les indications de sinusites, bronchites et infections urinaires non compliquées en dernier recours lorsque d'autres alternatives ne peuvent être utilisées; au regard du bénéfice apporté dans ces indications et du risque de survenue d'effets indésirables graves (touchant principalement les muscles, les articulations et le système nerveux). La FDA a par ailleurs en juillet 2018 souhaité que la notice d'information précise le risque d'hypoglycémies pouvant mener au coma et effets indésirables neuropsychiatriques (troubles de l'attention, agitation, nervosité, désorientation, troubles de mémoires, délire).

► En février 2017, une réévaluation du rapport bénéfice/risque des quinolones et des fluoroquinolones a été instaurée par l'EMA en raison de l'existence d'effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles affectant principalement le système musculo-squelettique et le système nerveux. Les conclusions de cette évaluation ont fait l'objet d'un point d'information en octobre 2018 sur le site de l'ANSM. Elles préconisaient notamment de :

- Restreindre les indications afin que les quinolones et les fluoroquinolones soient réservées aux infections pour lesquelles l'utilisation d'un antibiotique est indispensable et où d'autres antibiotiques ne peuvent pas être utilisés.
- Ne pas utiliser les quinolones et les fluoroquinolones pour traiter des infections qui pourraient s'améliorer sans traitement ou non graves ; en prophylaxie dans la diarrhée du voyageur ou les infections récurrentes des voies urinaires inférieures ; pour traiter des patients avec antécédents d'effets indésirables graves avec un antibiotique fluoroquinolone ou quinolone ; pour traiter les infections légères ou moyennement graves, à moins que d'autres médicaments antibactériens couramment recommandés pour ces infections ne puissent pas être utilisés.
- Utiliser avec prudence les quinolones et les fluoroquinolones, chez les personnes âgées, les patients souffrant de troubles rénaux, les patients ayant subi une transplantation d'organe ou ceux traités par un corticostéroïde systémique, en raison du risque plus élevé de lésion des tendons.

► Par ailleurs, un nouveau signal associé aux quinolones et fluoroquinolones a été identifié concernant des risques d'anévrisme aortique et de dissection aortique. Le PRAC a recommandé

⁷ Zhi-Chao Zhang et al. Safety and efficacy of levofloxacin versus ciprofloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis in Chinese patients. *Asian Journal of Andrology* 2012;14 : 870-874

⁸ Perletti G. et al. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Systematic Review* 2013, Issue 8. Art. No.: CD009071

⁹ Avis CT du 18/03/2015 –TAVANIC – Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12590_TAVANIC_PIC_EI_Avis2_CT12590.pdf

dans le cadre d'une procédure de signal européen, la diffusion d'une lettre aux professionnels⁴ de santé dès novembre 2018, portant sur ce sujet. Cette lettre aux professionnels de santé a été diffusée et a accompagné l'actualisation du RCP qui intégrait ce risque dans sa rubrique 4.4 « mise en garde et précautions d'emploi ».

► Depuis l'avis précédent de la Commission³, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 07/01/19 (cf. Annexe) et les principales modifications ont été les suivantes :

« 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi »

- Mention du risque d'anévrisme aortique et de dissection aortique après la prise des fluoroquinolones, en particulier chez les personnes âgées. Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfique/risque et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie anévrismale ou chez les patients ayant reçu un diagnostic d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique préexistant, ou présentant d'autres facteurs de risque ou affections prédisposant à l'anévrisme aortique et à la dissection aortique.

« 4.8 Effets indésirables »

- Ajout de l'effet indésirable de « fréquence indéterminée » suivant : uvéite.

A noter que ces modifications de RCP concernant également la spécialité TAVANIC, 5 mg/ml, solution pour perfusion font l'objet d'un avis séparé.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2018), le nombre de prescriptions des spécialités TAVANIC est estimé à 132 427. TAVANIC est majoritairement prescrit dans les bronchites chroniques ou aiguës (19,5% des prescriptions), ainsi que dans les sinusites aiguës (9,2%).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{10,11,12,13,14}.

Depuis les dernières évaluations du 21 juillet 2010, du 4 mars 2015, et du 18 mars 2015 par la Commission, la place de TAVANIC (lévofloxacine) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

D'une manière générale, les fluoroquinolones ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu une quinolone, quelle qu'en soit l'indication, dans les 6 derniers mois. Il est recommandé de les

¹⁰ HAS - Fiche Mémo Sinusite de l'adulte Novembre 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_sinusite_adulte-171116.pdf

¹¹ HAS - Guide parcours de soins « Bronchopneumopathie chronique obstructive », Juin 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_bpco_finale.pdf

¹² F. Caron, T. Galperine, C. Flateau et al. Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte. Médecine et maladies infectieuses 48 (2018) : 327-358

¹³ Fiche thérapeutique AFSSAPS « Charbon », 2008

¹⁴ ANSM. Antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalée : risque d'effets indésirables invalidants, durables et potentiellement irréversibles et restrictions d'utilisation - Lettre aux professionnels de santé. 10/042019. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Antibiotiques-de-la-famille-des-quinolones-et-fluoroquinolones-administres-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-d-effets-indesirables-invalidants-durables-et-potentiellement-irreversibles-et-restrictions-d-utilisation-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

utiliser avec prudence en institution (risque de transmission de souches résistantes), chez les personnes âgées, les patients souffrant de troubles rénaux, les patients ayant subi une transplantation d'organe ou ceux sous corticothérapie par voie générale (risque accru de tendinopathie).

Infections respiratoires^{10,11}

Les fluoroquinolones anti-pneumococciques (lévofloxacine, moxifloxacine) sont à réserver en derniers recours en cas d'échecs documentés ou en cas de terrain particulier qu'il s'agisse des sinusites, des exacerbations aiguës des bronchites chroniques et des pneumonies communautaires.

Infections urinaires (Pyélonéphrites aiguës et Prostatites aiguë bactérienne)¹²

En l'absence de signe de gravité (infection simple ou infection à risque de complication¹⁵), le choix du traitement probabiliste de la pyélonéphrite aiguë ou des infections urinaires masculines communautaires repose essentiellement sur deux familles d'antibiotiques : les fluoroquinolones (ciprofloxacine, la lévofloxacine) et les céphalosporines de troisième génération non antipyrans (céfotaxime ou ceftriaxone) par voie parentérale. En revanche en cas d'infection avec signes de gravité¹⁶ ou geste de drainage de l'appareil urinaire et d'infections urinaires associées aux soins, les fluoroquinolones ne sont pas recommandées.

Maladie du charbon¹³

La lévofloxacine figure parmi les traitements de première intention de prophylaxie post-exposition et curatif des patients symptomatiques.

Dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, les cystites non compliquées, les infections urinaires compliquées chez la femme, TAVANIC (lévofloxacine) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents (du 21 juillet 2010, du 4 mars 2015, et du 18 mars 2015) n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les infections concernées par TAVANIC 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.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important, sous réserve du respect des contre-indications, mises en garde spéciales et précautions d'emploi.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première ou seconde intention dans le traitement des infections urinaires (pyélonéphrites aiguës et prostatites aiguë bactérienne) et de la maladie du charbon. Il s'agit d'un médicament de derniers recours dans les infections respiratoires (sinusites, des exacerbations aiguës des bronchites chroniques et des pneumonies communautaires). Cette

¹⁵ Toute anomalie de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte urologique récent...), grossesse, sujet âgé fragile, clairance créatinine < 30 ml/min, immunodépression grave.

¹⁶ Choc septique ou infection avec dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital (ex sepsis sévère).

spécialité n'a pas de place dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, les cystites non compliquées, des infections urinaires compliquées chez la femme.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TAVANIC reste important dans les indications de l'AMM, excepté dans les infections urinaires compliquées chez la femme, les cystites non compliquées, les infections compliquées de la peau et des tissus mous, pour lesquelles le SMR est 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 les infections urinaires compliquées chez la femme, les cystites non compliquées, les infections compliquées de la peau et des tissus mous.

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

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Dernière version du RCP évaluée par la commission de la Transparence	Version du RCP en vigueur (rectificatif du 07/01/2019)
<p>4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>
<p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p>Risque d'anévrisme aortique et dissection aortique</p> <p>Les études épidémiologiques font état d'une augmentation du risque d'anévrisme aortique et de dissection aortique après la prise des fluoroquinolones, en particulier chez les personnes âgées.</p> <p>Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie anévrismale ou chez les patients ayant reçu un diagnostic d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique préexistant, ou présentant d'autres facteurs de risque ou affections prédisposant à l'anévrisme aortique et à la dissection aortique (par exemple, le syndrome de Marfan, le syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, l'artérite de Takayasu, l'artérite à cellules géantes, la maladie de Behçet, l'hypertension, un athérosclérose connue).</p> <p>En cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines, il doit être recommandé aux patients de contacter immédiatement un service d'urgences médicales.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p>
<p>[...]</p> <p>Affections oculaires</p> <p>Rare : troubles de la vision tels que vision floue (voir rubrique 4.4)</p> <p>Fréquence indéterminée : perte de la vision transitoire</p> <p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p>Affections oculaires</p> <p>Rare : troubles de la vision tels que vision floue (voir rubrique 4.4)</p> <p>Fréquence indéterminée : perte de la vision transitoire (voir rubrique 4.4), uvéïte</p> <p>[...]</p>