



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 FEVRIER 2020

ciprofloxacin

CIFLOX 500 mg, comprimé pelliculé sécable

UNIFLOX, comprimé pelliculé sécable

Mise à disposition de nouvelles présentations

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM, excepté dans le traitement de la « cystite aiguë simple » et de la « cystite aiguë à risque de complication ».

Avis défavorable au remboursement dans le traitement de la « cystite aiguë simple » et de la « cystite aiguë à risque de complication ». Les fluoroquinolones ne sont plus recommandées dans ces indications.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux autres présentations de CIFLOX et UNIFLOX déjà disponibles.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'une nouvelle présentation avec un nouveau blister de :

- CIFLOX 500 mg, comprimé pelliculé sécable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ;
- UNIFLOX, comprimé pelliculé sécable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités

Dans le dernier avis de renouvellement d'inscription du 06/01/2016 des spécialités CIFLOX et UNIFLOX, la Commission a considéré que le service médical rendu de ces spécialités restaient important dans les indications de l'AMM¹. Depuis ce dernier avis, la place de la ciprofloxacine dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée, excepté dans le traitement de la « cystite aiguë simple » et de la « cystite aiguë à risque de complication » où les fluoroquinolones ne doivent désormais plus être utilisées².

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'ANSM³.

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 nerveux⁴.

02 INDICATION THÉRAPEUTIQUE

02.1 CIFLOX

« CIFLOX 500 mg, 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

- Infections des voies respiratoires basses dues à des bactéries à Gram négatif
 - o exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive. Dans l'exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive, CIFLOX 500 mg, comprimé pelliculé sécable doit être utilisé uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections sont jugés inappropriés.

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 06/01/2016 sur CIFLOX et UNIFLOX.

² SPILF. Infections urinaires reco 2017. Disponible sur : https://www.infectiologie.com/fr/actualites/infections-urinaires-reco-2017_-n.html

³ANSM. 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>

⁴ 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

- infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou de bronchectasie
- pneumonies
- Otites moyennes chroniques purulentes
- Exacerbations aiguës de sinusite chronique, en particulier dues à des bactéries à Gram négatif
- Infections urinaires
 - Cystite aiguë non compliquée. Dans la cystite aiguë non compliquée, CIFLOX 500 mg, comprimé pelliculé sécable doit être utilisé uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections sont jugés inappropriés.
 - Pyélonéphrite aiguë
 - Infections compliquées des voies urinaires
 - Prostatite bactérienne
- Infections de l'appareil génital
 - urétrites et cervicites gonococciques dues à des souches de Neisseria gonorrhoeae sensibles
 - orchio-épididymites, 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
- Otites malignes externes
- 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 dues 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) ».

02.2 UNIFLOX

« UNIFLOX comprimé pelliculé sécable est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir les rubriques 4.4 et 5.1). 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 (voir rubrique 4.4). Dans la cystite aiguë non compliquée de la femme non ménopausée, UNIFLOX doit être utilisé

uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections sont jugés inappropriés.

- des urétrites et cervicites gonococciques dues à une souche de *Neisseria gonorrhoeae* sensible (voir rubrique 4.4).
- en prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*. ».

03 STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{5,6,7}

Les données acquises de la science sur les infections concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{8,9,10,11,12,13}.

Depuis le dernier avis de renouvellement d'inscription par la Commission en 2016, la place de la ciprofloxacine dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée, excepté dans le traitement de la « cystite aiguë simple » et de la « cystite aiguë à risque de complication » où les fluoroquinolones ne doivent désormais plus être utilisées (Cf. annexe).

D'une manière générale, dans les situations où les fluoroquinolones restent recommandées, la Commission rappelle qu'elles 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 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).

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

04.1 Service Médical Rendu

► Les infections concernées par les spécialités CIFLOX et UNIFLOX 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, sous réserve du respect des contre-indications, mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

⁵ ANSM. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques ». Novembre 2013.

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

⁷ SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. 2017.

⁸ SPILF. Infections urinaires reco 2017. Disponible sur : https://www.infectiologie.com/fr/actualites/infections-urinaires-reco-2017_-n.html

⁹ 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

¹⁰ 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

¹¹ 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

¹² Fiche thérapeutique AFSSAPS « Charbon », 2008

¹³ 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>

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Ces spécialités sont des médicaments de première ou seconde intention dans les indications de l'AMM, excepté dans le traitement de la « cystite aiguë simple » et de la « cystite aiguë à risque de complication » où les fluoroquinolones ne doivent désormais plus être utilisées.

La Commission considère que le service médical rendu par CIFLOX et UNIFLOX, comprimé pelliculé sécable, est :

- **important** dans les indications de l'AMM, excepté dans le traitement de la « cystite aiguë simple » et de la « cystite aiguë à risque de complication ».
- **insuffisant** pour justifier de la prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la « cystite aiguë simple » et de la « cystite aiguë à risque de complication » au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un **avis favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (CIFLOX et UNIFLOX) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (UNIFLOX uniquement), dans les indications et aux posologies de l'AMM, excepté dans le traitement de la « cystite aiguë simple » et de la « cystite aiguë à risque de complication ».

La Commission donne un **avis défavorable** au remboursement de CIFLOX et UNIFLOX dans le traitement de la « cystite aiguë simple » et de la « cystite aiguë à risque de complication ».

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

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les spécialités CIFLOX et UNIFLOX, comprimé pelliculé sécable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations déjà inscrites.

05 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

CIFLOX

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

Un conditionnement de 14 comprimés est souhaitable pour être adapté aux posologies de l'AMM.

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à l'ensemble des spécialités à base de ciprofloxacine *per os*.

06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 19 février 2020
Présentations concernées	<u>CIFLOX 500 mg, comprimé pelliculé sécable</u> B/12 comprimés (CIP : 34009 329 813 5 9) <u>UNIFLOX, comprimé pelliculé sécable</u> B/1 comprimé (CIP : 34009 301 672 1 2)
Demandeur	BAYER HEALTHCARE
Listes concernées	<u>CIFLOX</u> : Sécurité Sociale (CSS L.162-17) <u>UNIFLOX</u> : Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : CIFLOX : 24/07/1987 UNIFLOX : 06/12/2018
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	J01MA02

07 ANNEXE : RESUME DES TRAITEMENTS RECOMMANDES (EXTRAIT DU SITE DE LA SPILF)¹⁴

Info-antibio N°81_{v1} : Mai 2018

Lettre d'information sur les antibiotiques accessible par abonnement gratuit sur ce [lien](#).

Moins prescrire d'antibiotiques, c'est préserver leur efficacité

Le bon usage des antibiotiques limite le développement des résistances et préserve l'efficacité des antibiotiques...

Infections urinaires communautaires de l'adulte 2017

Les épreuves sont dans MMI, sur [EM-consulte](#) et [science-direct](#), avec accès réservé aux abonnés. La version définitive sera disponible en accès libre. Les liens dans cet info-antibio seront alors modifiés. Voir aussi le [diaporama de synthèse du groupe recommandations de la SPILF](#).

Cystite aiguë simple :

1^{er} choix : fosfomycine trométamol, dose unique de 3g - 2^{ème} choix : pivmécillinam 5j

S'il y a besoin d'un 3^{ème} choix, il faut faire un ECU et suivre les choix proposés pour les cystites à risque de complication.

Les fluoroquinolones ne sont plus recommandées dans cette indication

Cystite aiguë à risque de complication : ECU systématique, et traitement selon l'antibiogramme, par ordre de préférence :

1^{er} choix amoxicilline 7j, 2^{ème} choix pivmécillinam 7j, 3^{ème} choix nitrofurantoïne 7j, 4^{ème} choix fosfomycine/trométamol (3 doses J1-J3-J5), 5^{ème} choix triméthoprime 5j

Si un traitement différé n'est pas possible (patiente très symptomatique) :

Nitrofurantoïne (excepté DFG<40ml/mn) ou fosfomycine/trométamol (3 doses J1-J3-J5)

Les fluoroquinolones et le céfixime ne sont plus recommandés dans cette indication

Adaptation à l'antibiogramme pour avoir le spectre le plus étroit possible dans l'ordre ci-dessus.

Cystite aiguë récidivante sans FdR de complications (les autres relèvent d'une concertation multidisciplinaire)

Traitement de chaque épisode comme une cystite simple (si cystite post coitale, TT avant/ou après rapport)

Une antibioprofylaxie au long cours est à éviter au maximum (risque de résistance, toxicité, récidive à l'arrêt)

Ne se discute que si au moins un épisode par mois, en cas d'échec des autres mesures

La nitrofurantoïne est contre-indiquée au long cours et non recommandée en administrations répétées

Bêta lactamines et fluoroquinolones ne sont pas recommandées

Triméthoprime 150mg/j / cotrimoxazole 400-80mg/j / fosfomycine trométamol (3g tous les 7j)

Pyélonéphrite simple, sans signe de gravité: Traitement de 7j si β-lactamine IV ou quinolone d'emblée ou en relais, 10j sinon.

Traitement probabiliste : fluoroquinolone (cipro/levoflo) sauf prise dans les 6 mois précédents

C3G parentérale (céfotaxime ou ceftriaxone) si prise de quinolone dans les 6 mois précédents. Pas de C3G orale.

Si allergie : aminoside (amik, genta, tobra en monothérapie 5 j) ou azthréonam

Pyélonéphrite à risque de complication, sans signe de gravité : Traitement de 10j si tout va bien (plus long au cas par cas)

Premier choix en probabiliste: C3G IV.

Adaptation à l'antibiogramme pour les pyélonéphrites

Si possible amoxicilline, à défaut : coamoxiclav ou fluoroquinolone (cipro/levo/oflo) ou céfixime ou TMP-SMX

Cas particulier du relais en cas de BLSE (choix à moduler selon terrain/tolérance/modalités d'administration)

1^{er} choix Fluoroquinolone ou TMP-SMX, 2^{ème} choix coamoxiclav, 3^{ème} choix céfoxitine ou pipéracilline-tazobactam, ou témocilline, 4^{ème} choix aminoside monothérapie, 5^{ème} choix imipénème ou méropénème en attaque, ertapénème en relais.

Pyélonéphrite grave (choc septique, sepsis grave [quick SOFA ≥2], besoin d'un geste urologique sauf simple sondage vésical):

Traitement de 10j

Traitement probabiliste : C3G parentérale + amikacine

Si portage urinaire BLSE dans les 6 mois :

Tenir compte des données bactériologiques : par exemple, utiliser pipéracilline/tazobactam s'il était 5

Si pas de sensibilité antérieure : carbapénème (imipénème ou méropénème) + amikacine puis adaptation

Si choc septique et FdR BLSE (portage urinaire dans les 6 mois, tt/ péni/Inhib C2G C3G FQ dans les 6 mois, hospitalisation dans les 3 mois, voyage récent en zone d'endémie BLSE, long séjour) : imipénème ou méropénème + amikacine

Relais par adaptation à l'antibiogramme comme pour une PNA simple.

Si allergie aux carbapénèmes : azthréonam + aminosides

Colonisation gravidique: par ordre de choix : amoxicilline, pivmécillinam, fosfomycine trométamol, TMP (sauf 2 1^{ers} mois),

nitrofurantoïne, TMP-SMX (sauf 2 1^{ers} mois), coamoxiclav, céfixime. Traitement de 7 j (sauf fosfo 1 dose)

Cystite gravidique: en probabiliste : fosfomycine trométamol ou pivmécillinam. Si échec ou R, par ordre : amoxicilline, fosfomycine

trométamol pivmécillinam, TMP (sauf 2 1^{ers} mois), nitrofurantoïne, TMP-SMX (sauf 2 1^{ers} mois), coamoxiclav, céfixime. 7j (fosfo 1j)

Infection urinaire masculine : traitement probabiliste comme les pyélonéphrites. En relais privilégier fluoroquinolones et TMP-SMX.

Traitement de 14j (FQ, TMP-SMX, β-lactamine parentérale) ou 21j (autres cas)

Médecine et
maladies infectieuses



Sources d'information nationales sur l'utilisation des antibiotiques

Recommandations sur les ATB, EPP: [infectiologie.com](#) ATB rationnelle en soins primaires: [antibioclin.com](#) AMM,

pénuries, effets indésirables [ANSM](#) Avis et évaluations: [HAS](#) - [HCSP](#) Outils de communication: [CFPai](#)

Sites régionaux d'information sur les ATB - [Lorraine](#) - [Nord-Pas de Calais](#) - [Pays de la Loire](#)

Un service du journal Médecine et Maladies Infectieuses & de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), membre de la Fédération Française d'Infectiologie. Rédigé par le Dr S. Afandari.

¹⁴ <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2018-05-iuc.pdf>