



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 février 2017

*Date d'examen par la Commission : 30 novembre 2016*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 30 novembre 2016  
a fait l'objet d'une audition le 8 février 2017.*

*L'avis ci-après a été adopté.*

### ***Ioméfloxacine (chlorhydrate de)***

#### **LOGIFLOX 400 mg, comprimé pelliculé sécable**

Plaquette thermoformée PVC-aluminium de 3 comprimés (CIP : 34009 334 597 5 8)

#### **DECALOGIFLOX, comprimé pelliculé sécable**

Plaquette thermoformée PVC-aluminium de 10 comprimés (CIP : 34009 337 964 9 5)

Laboratoire BIOCODEX

Code ATC (2013)	J01MA07 (antibactériens quinolones)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<b>« LOGIFLOX :</b> <b>- Cystites aiguës simples non compliquées de la femme.</b>  <b>DECALOGIFLOX :</b> <b>- Cystites compliquées ;</b> <b>- Pyélonéphrites aiguës simples</b> <b>- Prostatites aiguës. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	09/09/1994 (procédure nationale) 29/05/2013 : harmonisation européenne des RCP des spécialités à base de quinolones (avec mise à jour au format en vigueur). 22/04/2010 : modification de la raison sociale du titulaire de l'AMM.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	J Anti-infectieux (usage systémique) J01 Antibactériens (usage systémique) J01M Antibactériens quinolones J01MA fluoroquinolone J01MA07 loméfloxacin

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21/11/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 5 janvier 2011, la Commission prenant en compte les recommandations de l'ANSM de 2008<sup>1</sup>, a considéré que le SMR de LOGIFLOX et DECALOGIFLOX restait important dans les seules indications suivantes :

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

Les dernières recommandations de la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) de décembre 2015<sup>2</sup> précisent que les fluoroquinolones sont désormais indiquées en 3<sup>ème</sup> intention dans la prise en charge probabiliste de la cystite aiguë simple.

En novembre 2016, la HAS a publié une fiche mémo<sup>3</sup> sur la cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme, qui précise que les fluoroquinolones sont des traitements de recours. Cette fiche mémo est disponible en annexe du présent avis.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« **LOGIFLOX** 400 mg comprimé pelliculé sécable est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la loméfloxacin avant d'initier le traitement.

<sup>1</sup> AFSSAPS. Recommandation de bonne pratique. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Juin 2008.

<sup>2</sup> SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Actualisation au 11 décembre 2015.

<sup>3</sup> HAS. Fiche mémo : cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme. Novembre 2016

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

Chez l'adulte :

Cystites aiguës simples non compliquées de la femme. »

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

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

Chez l'adulte :

- Cystites compliquées ;
- Pyélonéphrites aiguës simples ;
- Prostatites aiguës.

Au cours du traitement d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Staphylococcus aureus*, 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 cas de suspicion d'échec.»

## 03.2 Posologie

### - LOGIFLOX

« Femme adulte

400 mg par jour, soit 1 comprimé dosé à 400 mg, en une prise quotidienne, de préférence le soir.

Durée de traitement

3 jours. »

### - DECALOGIFLOX

« Chez les sujets aux fonctions rénales normales

400 mg par jour, soit 1 comprimé dosé à 400 mg, en une prise quotidienne, de préférence le soir.

Chez les sujets insuffisants rénaux

Chez l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine < 30 ml/mn) et chez le patient hémodialysé, débiter le traitement le premier jour par 1 comprimé dosé à 400 mg, puis poursuivre par un ½ comprimé par jour (200 mg) ou 1 comprimé (400 mg) tous les 2 jours.

Durée de traitement

Les durées de traitement sont fonction de la sévérité de l'infection, de sa localisation et des bactéries incriminées. »

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

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

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1er février 2009 au 31 janvier 2012) qui n'ont pas mis en évidence de nouveau signal.

► Suite à la persistance de signalements d'effets indésirables connus, l'ANSM a publié, en novembre 2015, 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 particulière<sup>4</sup>.

► En 2016, la FDA<sup>5</sup> a restreint l'usage des fluoroquinolones aux patients qui n'ont pas d'autres options de traitement pour la prise en charge des sinusites bactériennes aiguës, exacerbations aiguës de bronchite chronique et des infections des voies urinaires non compliquées.

► 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 aux troubles musculo-squelettiques et troubles cardiaques ont été détaillées.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), LOGIFLOX a fait l'objet de 522 432 prescriptions. LOGIFLOX est majoritairement prescrit dans les cystites (56% des prescriptions) et les infections des voies urinaires (31% des prescriptions).

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), DECALOGIFLOX a fait l'objet de 6 083 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Un rapport d'expertise a été diffusé en 2013 par l'ANSM<sup>6</sup> concernant la caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques vis-à-vis de l'émergence de résistances bactériennes. Les fluoroquinolones, dont fait partie la loméfloxacin, 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

---

<sup>4</sup> ANSM ; 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>

<sup>5</sup> FDA - Fluoroquinolone Antibacterial Drugs for Systemic Use: Drug Safety Communication - Warnings Updated Due to Disabling Side Effects,

<sup>6</sup> ANSM. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques ». Novembre 2013.

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 2014<sup>7</sup>.

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'InVS<sup>8</sup>. Il montre que la consommation des quinolones est en diminution sur la période 2004-2014 (-16,1%).

Les recommandations de la SPILF<sup>2</sup> sont résumées ci-dessous ; la partie relative aux cystites a été reprise par la HAS<sup>3</sup> et a fait l'objet d'une fiche mémo disponible en annexe du présent avis.

➤ Cystite aiguë simple<sup>3</sup>

Pour les raisons écologiques évoquées, la place des fluoroquinolones a évolué dans la prise en charge probabiliste de la cystite aiguë simple depuis le dernier renouvellement d'inscription : les fluoroquinolones sont désormais indiquées en dernier recours en traitement probabiliste, après le fosfomycine-trométanol et le pivmécillinam.

➤ Cystite aiguë à risque de complication<sup>3</sup>

Le traitement antibiotique doit être différé et adapté à l'antibiogramme. Les fluoroquinolones sont en 5<sup>ème</sup> choix en raison de leur impact écologique, après l'amoxicilline, le pivmécillinam, la nitrofurantoïne, et le triméthoprime.

Dans le cas où il est difficile de différer le traitement (patiente très symptomatique, terrain particulier), les fluoroquinolones sont indiquées en dernier recours, au même titre que la céfixime, après la nitrofurantoïne.

➤ Pyélonéphrite aiguë (PNA)

Dans le traitement probabiliste de la PNA simple sans signe de gravité ainsi que de la PNA à risque de complication sans signe de gravité, les recommandations de la SPILF confirment le maintien des fluoroquinolones (ciprofloxacine, levofloxacine et ofloxacine) par voie orale d'emblée chaque fois que possible, au même titre que la céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) par voie parentérale (céfotaxime ou ceftriaxone).

De plus, en cas d'hospitalisation dans le traitement probabiliste de la PNA à risque de complication sans signe de gravité, les C3G parentérales sont à privilégier aux fluoroquinolones en raison du risque moindre de développement de résistance.

Pour rappel, dans le traitement probabiliste de la PNA graves, les fluoroquinolones n'ont pas de place du fait de la grande variabilité du taux actuel de résistance et seules les associations à base de C3G ou carbapénème doivent être utilisées.

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

<sup>8</sup> 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 : <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>.

### ➤ Prostatites aiguës

Parmi les fluoroquinolones, la ciprofloxacine, l'ofloxacine et la lévofloxacine sont les plus adaptées. La durée habituelle de traitement est de 10-14 jours.

Quelle que soit l'indication concernée, et afin de limiter le risque de sélection des résistances, les recommandations<sup>2</sup> préconisent d'utiliser préférentiellement les quinolones pour lesquelles les CMI sont les plus basses : ciprofloxacine, ofloxacine ou lévofloxacine selon la situation clinique. La loméfloxacine et la norfloxacine ne sont pas recommandées en raison de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques moins favorables que les autres fluoroquinolones.

Par ailleurs, la Commission souligne que dans le traitement probabiliste de la cystite simple, lorsqu'un traitement par fluoroquinolones est envisagé, seuls les traitements monodoses sont recommandés<sup>3</sup>, ce qui n'est pas le cas de la loméfloxacine (traitement de 3 jours).

En conclusion, depuis la dernière évaluation par la Commission du 5 janvier 2011, la place des fluoroquinolones dans la prise en charge probabiliste de la cystite aigüe simple a été modifiée : les fluoroquinolones sont désormais indiquées en 3<sup>ème</sup> intention.

Au total, la loméfloxacine n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique des infections urinaires (cystites simples, cystites compliquées, prostatites, pyélonéphrites).

## 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 5 janvier 2011 sont modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

► Les infections urinaires communautaires (cystites simples, cystites compliqués, prostatites, pyélonéphrites) sont un motif très fréquent de consultation et de prescription médicale en pratique courante. Les voies urinaires représenteraient, en effet, le second site d'infection bactérienne communautaire après l'appareil respiratoire. Les maladies concernées par les spécialités LOGIFLOX et DECALOGIFLOX 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 LOGIFLOX et DECALOGIFLOX n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique des infections urinaires (cystites simples, cystites compliquées, prostatites, pyélonéphrites).

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LOGIFLOX et DECALOGIFLOX 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 dans les indications de l'AMM.**

► **Portée de l'avis :**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

## 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 cytbactériologique des urines (ECBU).

→ Les traitements recommandés sont :

1 <sup>re</sup> intention	fosfomycine-trométamol, 3 grammes en dose unique
2 <sup>e</sup> intention	pivmécillinam, 400 mg x 2/j, pendant 5 jours

\* Pour les autres alternatives préconisées, se référer au texte de la recommandation de bonne pratique de la SPILF : « Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires communautaires de l'adulte » 2015.

→ Les autres antibiotiques ne sont pas indiqués.

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



## 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 <sup>re</sup> intention	amoxicilline, 1 g x 3/j, pendant 7 jours
2 <sup>e</sup> intention	pivmécillinam, 400 mg x 2/j, pendant 7 jours
3 <sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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 <sup>re</sup> 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 <sup>e</sup> intention	<ul style="list-style-type: none"><li>• céfixime, 200 mg x 2/j, pour une durée totale de 7 jours,</li><li>• ou fluoroquinolone (ciprofloxacine, 500 mg x 2/j, ou ofloxacine, 200 mg x 2/j) pour une durée totale de 5 jours.</li></ul>

→ Pas d'ECBU sauf si évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours ou de récurrence 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 antibio-résistance.

- ▶ 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 récurrences :**

- 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 bêta-lactamines doivent être évitées.

- ▶ Cystite post-coïtale, prise dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel :

1 <sup>re</sup> intention	1 comprimé de 100 mg de triméthoprim (1 fois par jour maximum) ou cotrimoxazole 400/80
2 <sup>e</sup> 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 <sup>re</sup> intention	1 comprimé de 100 mg de triméthoprim par jour ou cotrimoxazole 400/80
2 <sup>e</sup> 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 récurrence 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

**HAS**

[www.has-sante.fr](http://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