



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 juillet 2010

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 8 septembre 2005 (JO du 3 août 2007)

TAVANIC 500 mg, comprimé pelliculé sécable
B/ 5 (CIP : 349 655-6)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE
Lévofoxacine hémihydraté

Code ATC : J01MA12

Date de l'AMM initiale : 30 décembre 1998

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

lévofloxacine hémihydraté

1.2. Indications

« Elles sont limitées, chez l'adulte, au traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la lévofloxacine telles que :

- sinusites aiguës,
- exacerbations aiguës des bronchites chroniques,
- pneumonies communautaires,
- prostatites,
- pyélonéphrites aiguës
- infections biliaires
- infections intestinales.

Situations particulières :

Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif de la maladie du charbon.

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

1.3. Posologie : cf. RCP

2 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

➤ *Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2009)*

La spécialité a fait l'objet de 427 000 prescriptions dans les affections suivantes :

- maladies chroniques des voies respiratoires inférieures : 32,3 % dont 22 % dans les bronchites aiguës et chroniques et 6.9% dans les maladies pulmonaires obstructives chroniques.
- sinusites chroniques : 25,1%
- pneumopathies : 9,1%
- maladies de l'appareil urinaire : 7,3%
- prostatites : 6,8%

Les prescriptions sont réalisées dans 95,3% des cas par des médecins généralistes et dans 3,6% par des médecins ORL, avec une durée moyenne de prescription de 8,6 jours (79% des prescriptions entre 5 et 10 jours).

➤ *Etude post-inscription*

Etude Absinthe : Etude observationnelle de la stratégie thérapeutique dans la prise en charge de la sinusite aiguë en pratique médicale courante.

Une étude de cohorte a été réalisée en 2005 auprès d'un échantillon représentatif de 1 174 médecins généralistes et 120 ORL libéraux ayant inclus 5 693 patients atteints de sinusite aiguë. L'âge moyen des patients a été de 42.5 ans (60,2% de femmes). La moitié des patients inclus avait au moins un facteur infectieux dans les 15 jours qui précèdent l'inclusion (rhinopharyngite dans 40,9% des cas et syndrome grippal dans 9,4% des cas). La moitié environ des sinusites diagnostiquées étaient maxillaires, 28,5% ethmoïdo-frontales, 0,7% sphénoïdales et 22,8% étaient des pan-sinusites.

Lorsqu'une antibiothérapie a été prescrite (92,4% des patients), il s'agissait le plus souvent de céfopodoxime (18,3%), d'amoxicilline/acide clavulanique (17,7%), de télithromycine (11,9%), de céfuroxime (10,4%), de pristinamycine (9,1%), de moxifloxacine (8,0%) et de lévofloxacine (3,3%).

L'efficacité en situation réelle de la stratégie thérapeutique initiale était évaluée par l'absence d'échec dans les 10 jours suivant l'inclusion du patient dans la cohorte et par l'absence d'échec et de rechute/récidive entre le 11^{ème} et le 60^{ème} jour. Une absence d'échec à 10 jours est retrouvée chez 93,8% des patients. Le taux de non-échec en fonction du traitement mis en œuvre a été de 86,4% pour la stratégie sans antibiotique, 91,8% pour la pristinamycine, 93,5% pour l'association amoxicilline/acide clavulanique, 94,5% pour la lévofloxacine, 94,9% pour le céfuroxime, 95,5% pour la télithromycine et le céfopodoxime et 95,8% pour la moxifloxacine.

L'analyse multivariée a montré qu'une antibiothérapie initiale réduisait le risque de survenue d'échec à 10 jours (comparativement au groupe sans antibiothérapie). En revanche, pour les patients sans échec à 10 jours, les stratégies thérapeutiques avec antibiothérapie initiale n'ont pas d'influence sur le risque de rechute/récidive à 2 mois.

Etude THEATRE : Etude observationnelle de la stratégie thérapeutique dans la prise en charge de l'exacerbation aiguë de la bronchite chronique en pratique médicale courante.

Une étude observationnelle a été mise en place en septembre 2006 auprès d'un échantillon de médecins généralistes (MG) et de pneumologues libéraux qui comprenaient 1 040 médecins dont 951 MG et 89 pneumologues.

Elle avait pour objectif de décrire de façon prospective et observationnelle les modalités de prise en charge des EABC en conditions réelles de prescription, de décrire les caractéristiques de la population concernée, ainsi que d'évaluer l'efficacité en situation réelle des stratégies thérapeutiques utilisées. 5 101 patients consultant pour un épisode d'EABC ont été inclus dans l'étude (107 patients ayant fait l'objet d'une hospitalisation initiale ont été exclus de l'analyse qui n'a concerné que 4994 patients).

Les patients (n=4994) étaient majoritairement de sexe masculin (61 %), d'un âge moyen de 64 ans et dans 70% des cas d'anciens ou d'actuels fumeurs. La plupart des patients (97%) répondaient à la définition de broncho-pneumopathie chronique obstructive, en accord avec les recommandations, en revanche, les examens complémentaires recommandés pour le diagnostic et le suivi de celle-ci étaient insuffisamment utilisés. Les traitements prescrits pour l'EABC sont une antibiothérapie (92%), une corticothérapie (41,5%), des mucolytiques (41%), et des bronchodilatateurs (31%). Dans le choix de la stratégie de prise en charge de l'EABC, les MG prescrivaient : l'amoxicilline / acide clavulanique (19,1% des traitements), la télithromycine [Ketec] (10,1%), la clarithromycine (9,7%), la pristinamycine (8,7%), la stratégie sans antibiotique (7,9%), la moxifloxacine (7,5%), l'amoxicilline (6,7%), la lévofloxacine [Tavanic] (6,0%), et les autres stratégies d'antibiotiques qui représentaient pour chacune d'elle moins de 6% des traitements (24,2%).

Les pneumologues préfèrent la stratégie sans antibiotique (20%), l'amoxicilline / acide clavulanique (12%), la télithromycine [Ketec] (11,5%), la moxifloxacine (11,3%) puis les autres stratégies (moins de 10% chacune), dont la lévofloxacine [Tavanic] (3,9%)

La stratégie la plus prescrite chez les patients ayant au moins 2 critères d'Anthonisen dont l'expectoration muco-purulente est l'amoxicilline/ac.clavulanique (20,4%) alors que c'est la stratégie sans antibiotique pour les autres patients (19,9%).

L'ensemble des patients présentaient en moyenne 2,6 épisodes d'EABC au cours des 12 derniers mois précédant l'étude. Les proportions des patients qui présentaient au cours de la visite d'inclusion au moins 2 critères d'Anthonisen avec une expectoration muco-purulente étaient de 71,8% et de 28,2% sans cette expectoration.

L'ensemble des médecins déclaraient que 67,0% des patients de l'étude présentaient une bronchite chronique obstructive (97,4% des patients des pneumologues et 66,4% des patients des MG). Les symptômes de bronchite chronique depuis plus de 5 ans étaient

présents chez 69,7% des patients (82,3% des patients des pneumologues et 69,4% des patients des MG).

26,7% des patients avaient une dyspnée correspondant approximativement au stade III (dyspnée de repos survenant pour des activités de la vie courante ou dyspnée de moindre effort lors d'une marche à son rythme) et que 58,1% des patients avaient une dyspnée correspondant au stade II (dyspnée d'effort pour une marche à plat pour suivre un patient du même âge ou une marche en montée).

Il est difficile d'évaluer l'adéquation de ces prescriptions d'antibiotiques aux recommandations de l'AFSSAPS 2005-mise au point 2010 sur la base des données présentées en l'absence de distinction franche en fonction du stade de sévérité clinique et des facteurs de risque.

L'absence d'une première nouvelle consultation pour EABC à 3 mois après inclusion (critère principal d'efficacité) est retrouvée dans 64% des patients (63% des patients MG et 68% des patients des pneumologues) sans différence statistique significative entre les différentes stratégies (65% pour la spécialité Ketek® et 64% pour la spécialité Tavanic®). Les patients traités par ces deux spécialités, ne présentent pas de différences notables par rapport aux patients traités par les autres stratégies d'antibiothérapie.

Le délai moyen de survenue de cette première nouvelle consultation pour EABC était de 50,0 jours (55,1 jours sous télichromycine et 49,3 jours sous lévofloxacine). Le nombre moyen de jours d'hospitalisation ou d'arrêt de travail pour EABC ou de la bronchite chronique par mois de suivi était de 0,13 pour l'ensemble des patients et restait comparable quelle que soit le prescripteur, la stratégie thérapeutique ou les critères d'Anthonisen.

3 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

3.1. Réévaluation du service médical rendu

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques^{1,2,3,4} et deux études post-inscription. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{5,6,7}. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans les indications de l'AMM.

¹ Petitpretz P, Choné C, Trémolières F. Levofloxacin 500 mg once daily versus cefuroxime 250 mg twice daily in patients with acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis: clinical efficacy and exacerbation-free interval. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2007; 30: 52-59.

² Erard V., Lamy O., Bochud P-Y., Bille J., Cometta A. Calandra T. Full-Course Oral Levofloxacin for treatment of Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Eur J. Clin Microbiol Infect. Dis* 2004; 23: 82-88.

³ Mykietiuk A., Carratala J., Fernandez-Sabé N., Dorca J., Verdaguer R., Manresa F., Gudiol F. Clinical Outcomes for Hospitalized Patients with *Legionella* Pneumonia in the Antigenuria Era: The Influence of Levofloxacin Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2005; 40:794-9.

⁴ Naber K-G, Roscher K., Botto H., Schaefer V. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008; 32: 145-153.

⁵ Mise au point : Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Afssaps – 14 juin 2010. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Antibiotherapie-par-voie-generale-dans-les-infections-respiratoires-basses-de-l'adulte-Mise-au-point>

⁶ Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant. Recommandations Afssaps. Octobre 2005.

⁷ AFSSAPS. Recommandation de bonne pratique. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Juin 2008.

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/6b49b231f46e895781dcac464671e361.pdf

3.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Les fluoroquinolones ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu une quinolone, quelle qu'en soit l'indication, dans les 3 derniers mois. Il est recommandé de les utiliser avec prudence en institution (risque de transmission de souches résistantes) et chez les sujets âgés sous corticothérapie par voie générale (risque accru de tendinopathie). La très bonne biodisponibilité des quinolones systémiques justifie que l'administration par voie orale soit privilégiée.

➤ Infections respiratoires^{5,6}

D'une manière générale, les fluoroquinolones anti-pneumococciques (lévofloxacine, moxifloxacine) sont à réserver au traitement de seconde intention 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)⁷

Le choix du traitement probabiliste repose essentiellement sur 2 familles d'antibiotiques : les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième génération.

Les fluoroquinolones recommandées sont la ciprofloxacine, la lévofloxacine et l'ofloxacine. La voie orale doit être utilisée d'emblée chaque fois que possible. La voie IV ne doit être utilisée que si la voie orale est impossible.

Dans les formes sévères, un aminoside (gentamicine, nétilmicine ou tobramycine) peut être associé pendant 1 à 3 jours.

➤ Infections biliaires

La prise en charge de la cholécystite aiguë et de l'angiocholite associe une prise en charge médicale adaptée et un traitement chirurgical. Le traitement médical comporte en particulier une antibiothérapie probabiliste efficace sur *E.Coli*. Les protocoles antibiotiques utilisés sont variables selon les équipes hospitalières et peuvent faire appel aux fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine, lévofloxacine). Le traitement chirurgical d'une cholécystite ou d'une angiocholite est toujours nécessaire, dans un délai variable en fonction des signes de gravité et du terrain.

➤ Infections intestinales

Le traitement des diarrhées infectieuses repose d'abord sur le traitement symptomatique et en particulier la réhydratation. Dans les cas sévères, lorsqu'un traitement antibiotique est nécessaire, les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine, lévofloxacine) font partie des traitements de première intention selon les cas et l'étiologie.

3.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

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.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%