



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 mai 2010

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 01/06/2005 (JO du 29/12/2006)

ENOXOR 200 mg, comprimé pelliculé
B/10 (CIP : 330 892-2)

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

énoxacine

code ATC : J01MA04

Liste I

Date de l'AMM : 3 mai 1988

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

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

Indications thérapeutiques

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'énoxacine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées chez l'adulte :

- aux cystites aiguës non compliquées de la femme de moins de 65 ans en traitement de 5 jours,
- aux infections urinaires basses compliquées,
- aux urétrites gonococciques aiguës non compliquées de l'homme,
- aux prostatites à germes sensibles (CMI < 1 microgramme/ml).

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 particulier en cas de suspicion d'échec.

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

Posologie : Cf. RCP

Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2009), la spécialité ENOXOR a fait l'objet de 67 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Place dans la stratégie thérapeutique^{1,2}

• **Cystite aiguë simple**

AMM actuelle : « cystites aiguës non compliquées de la femme de moins de 65 ans en traitement de 5 jours ».

Définition : Il s'agit des cystites survenant chez la femme sans terrain particulier, sans comorbidité, et sans facteurs de risque de complications.

➤ ***Traitement antibiotique proposé***

Les traitements courts, en prise unique ou sur 3 jours, ont l'avantage de favoriser l'observance. Cependant, l'antibiothérapie probabiliste doit tenir compte de l'évolution des résistances. Ainsi, le choix d'un traitement court en antibiothérapie probabiliste a été réduit par rapport aux précédentes recommandations françaises.

Le traitement probabiliste recommandé est :

- en 1ère intention : fosfomycine trométamol, en dose unique.
- en 2ème intention : nitrofurantoïne pendant 5 jours, ou fluoroquinolone en prise unique (ciprofloxacine ou ofloxacine) ou en traitement de 3 jours (ciprofloxacine, loméfloxacine, norfloxacine, ofloxacine).

En cas de suspicion d'infection à *S.saprophyticus* (femme de moins de 30 ans et recherche de nitrites négative à la BU) :

- soit la nitrofurantoïne pendant 5 jours,
- soit une fluoroquinolone (ciprofloxacine, loméfloxacine, norfloxacine, ofloxacine) pendant 3 jours.

¹ Afssaps. Mise au point sur le traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. Octobre 2008

² AFSSAPS. Recommandation de bonne pratique. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Juin 2008.

- **Cystite compliquée**

AMM actuelle : « aux infections urinaires basses compliquées »

Les infections urinaires (IU) compliquées sont des IU survenant chez des patients ayant au moins un facteur de risque pouvant rendre l'infection plus grave et le traitement plus complexe.

Ces facteurs de risque de complication sont :

- les anomalies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire, quelles qu'elles soient (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent, ...)
- certaines situations pathologiques (diabète, immunodépression, insuffisance rénale, ...)
- certains terrains physiologiques (homme, sujet âgé avec comorbidité, grossesse).

Chez l'homme, les IU sont systématiquement à considérer comme compliquées du fait de la fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous-jacentes. Chez eux, toute cystite (sauf cas exceptionnel) doit être considérée et traitée comme une prostatite aiguë.

Le sujet âgé est défini arbitrairement dans les publications par tout individu de plus de 65 ans. Il est cependant préférable de prendre en compte l'âge physiologique plutôt que celui de l'état civil. En conséquence, une cystite survenant chez une femme de plus de 65 ans n'ayant aucune comorbidité est à considérer et à traiter comme une cystite simple.

- ***Traitement antibiotique des cystites compliquées***

Le principe est de différer l'antibiothérapie, si la clinique le permet, pour l'adapter d'emblée aux résultats de l'antibiogramme, ce qui limite le risque de sélectionner une bactérie encore plus résistante.

- Si le traitement ne peut pas être retardé dans l'attente des résultats de l'antibiogramme (importance des symptômes, terrain, ...), le traitement probabiliste recommandé en prenant en compte la pression de sélection est :

- en 1ère intention : nitrofurantoïne (hors-AMM) (Accord professionnel) ;
- en 2ème intention (*par ordre alphabétique*) :
 - céfixime (Grade A) (cf. argumentaire),
 - ou fluoroquinolone (ciprofloxacine ou ofloxacine, voire énoxacine, loméfloxacine ou norfloxacine) (Grade A) (cf. argumentaire).
- Si le traitement peut être différé de 48h, l'antibiotique choisi en fonction des résultats de l'antibiogramme pourra être (par ordre alphabétique) :
 - amoxicilline,
 - ou amoxicilline-acide clavulanique,
 - ou céfixime,
 - ou fluoroquinolone (ciprofloxacine ou ofloxacine, voire énoxacine ou loméfloxacine ou norfloxacine),
 - ou nitrofurantoïne,
 - ou pivmecillinam,
 - ou sulfaméthoxazole-triméthoprime.

La durée totale de traitement recommandée est d'au moins 5 jours (accord professionnel), sauf pour la nitrofurantoïne pour laquelle elle est d'au moins 7 jours (accord professionnel).

Les quinolones de 1ère génération ne sont pas recommandées (accord professionnel), même si la bactérie apparaît comme sensible à l'antibiogramme.

- **Prostatites aiguës :**

AMM actuelle : « prostatites à germes sensibles (CMI < 1 microgramme/ml) »

Les formes sévères de prostatite aiguë justifient l'hospitalisation initiale.

L'antibiothérapie doit être débutée en urgence sans attendre les résultats de l'antibiogramme. Le traitement probabiliste recommandé est :

- soit une C3G par voie injectable (céfotaxime ou ceftriaxone),
- soit une fluoroquinolone *per os* (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine) ou par voie IV si la voie orale est impossible.

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

Le traitement relais par voie orale doit être effectué en fonction des données de l'antibiogramme. On pourra utiliser une fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine) ou le sulfaméthoxazole-triméthoprime. L'amoxicilline n'est pas recommandée, même si la bactérie est sensible à l'antibiogramme, en raison d'une mauvaise diffusion tissulaire. La norfloxacine n'est pas recommandée dans le traitement des prostatites aiguës en raison d'une biodisponibilité insuffisante par rapport aux autres fluoroquinolones.

L'énoxacine n'est plus recommandée, les données d'efficacité étant insuffisantes.

• **Urétrite et cervicites gonococciques :**

AMM actuelle : « urétrites gonococciques aiguës non compliquées de l'homme ».

- L'augmentation de la résistance du gonocoque à la ciprofloxacine est actuellement rapide et atteint des taux élevés (40 % des souches en France en 2007). Ces données font qu'un traitement par ciprofloxacine ne doit être utilisé que sous réserve d'une documentation bactériologique et d'une vérification de l'efficacité *in vitro* de l'antibiotique, situation difficilement compatible avec un traitement probabiliste.
- Les autres fluoroquinolones (ofloxacine, norfloxacine, péfloxacine, énoxacine) ne peuvent pas être recommandées du fait d'une résistance croisée entre toutes les fluoroquinolones. De plus, ces molécules présentent d'emblée une moins bonne activité que la ciprofloxacine vis-à-vis du gonocoque, la norfloxacine étant la moins performante, l'ofloxacine posant en plus des problèmes de mauvaise diffusion pharyngée.

L'énoxacine n'est plus recommandée dans le traitement des urétrites et des cervicites.

Réévaluation du service médical rendu

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{3,4,5}.

Selon les recommandations de l'Afssaps 2008, la seule indication de l'énoxacine est :

« Les cystites compliquées (dont sont exclues, sauf exception, les infections de l'homme qui doivent être traitées comme des prostatites) en traitement de 2ème intention, ou après antibiogramme en traitement d'au moins 5 jours. »

Le service médical rendu par cette spécialité ne reste important que dans l'indication « cystites compliquées ».

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux que dans l'indication « cystites compliquées ».

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

³ Afssaps. Mise au point sur le traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. Octobre 2008

⁴ Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Les infections à *Neisseria gonorrhoea* en France en 2006 : progression importante chez les femmes et augmentation persistante des résistances à la ciprofloxacine. Institut de veille sanitaire. Février 2008.

⁵ AFSSAPS. Recommandation de bonne pratique. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Juin 2008.