



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 juillet 2010

IZILOX 400 mg/250 ml, solution pour perfusion

Boîte de 5 poches (CIP : 576 926-0)

Boîte de 12 poches (CIP : 576 927-7)

Boîte de 1 flacon (CIP : 576 928-3)

Boîte de 5 flacons (CIP : 576 930-8)

Laboratoires BAYER SANTE

Moxifloxacin

Code ATC : J01MA14

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM (Procédure de reconnaissance mutuelle) : 18 mars 2010

Motif de la demande : Inscription collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Moxifloxacin

1.2. Indication

« IZILOX est indiqué dans le traitement des :

pneumonies communautaires
infections compliquées de la peau et des tissus mous

La moxifloxacin doit être réservée au traitement des pneumonies communautaires et des infections compliquées de la peau et des tissus mous lorsque les antibiotiques habituellement recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés.

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

1.3. Posologie et modalités d'administration

« 400 mg de moxifloxacin, administrée une fois par jour, en perfusion.

Le traitement initial par voie intraveineuse peut être suivi par de la moxifloxacin 400 mg comprimés par voie orale et cela en fonction du contexte clinique.

Lors des études cliniques, la plupart des patients ont bénéficié d'un traitement par voie orale dans les 4 jours (pour les pneumonies communautaires) ou dans les 6 jours (pour les infections compliquées de la peau et des tissus mous). La durée totale recommandée du traitement (administration intraveineuse suivie d'une administration orale) est de 7 à 14 jours pour les pneumonies communautaires et de 7 à 21 jours pour les infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le patient ayant une insuffisance rénale y compris sévère, et chez le patient en dialyse chronique c'est-à-dire sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire.

Les données actuelles sont insuffisantes chez les patients insuffisants hépatiques.

Autres populations particulières

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le patient âgé et chez le patient de faible poids corporel.

Enfants et adolescents

La moxifloxacin est contre-indiquée chez les enfants et adolescents en période de croissance. L'efficacité et la sécurité d'emploi de la moxifloxacin chez les enfants et les adolescents n'a pas été établie.

Mode d'administration

Administration intraveineuse : perfusion à débit constant et pendant 60 minutes.

Selon le contexte clinique, la solution pour perfusion peut être administrée par une tubulure en T avec des solutions pour perfusion compatibles ».

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

J : anti-infectieux généraux à usage systémique

J01 : antibactériens à usage systémique

J01M : quinolones antibactériennes

J01MA : fluoroquinolone

J01MA14 : moxifloxacine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique strictement comparable

Autre fluoroquinolone anti-pneumococcique :

- lévofloxacine : TAVANIC 5 mg/ml solution pour perfusion, et comprimé 500 mg (pas d'AMM dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous)

2.2.2. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique non strictement comparables

Autres fluoroquinolones à usage systémique

- ofloxacine : OFLOCET et ses génériques
- ciprofloxacine : CIFLOX et ses génériques

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des antibiotiques de même indication thérapeutique, de même spectre d'activité antimicrobienne ou de spectre voisin, à usage systémique.

2.3.1. Dans l'indication « pneumonies communautaires »

Antibiotique (DC)	Nom commercial
Aminopénicilline	
Amoxicilline	plusieurs présentations
Aminopénicilline + inhibiteur bêta-lactamase	
Amoxicilline+ acide clavulanique	AUGMENTIN, CIBLOR
Pipéracilline-Tazobactam	TAZOCILLINE
Carbapénem	
Imipénem	TIENAM
Céphalosporine de troisième génération injectable : C3G	
Ceftriaxone	ROCEPHINE
Céfotaxime	CLAFORAN
Céfépime	AXEPIM
Macrolides	
Erythromycine	plusieurs présentations
Spiramycine	ROVAMYCINE
Josamycine	JOSACINE
Roxitromycine	CLARAMID, RULID
Clarithromycine	NAXY, ZECLAR
Dirithromycine	DYNABAC
Kétolides	
Télithromycine	KETEK
Synergistine	
Pristinamycine	PYOSTACINE
Cycline	
Doxycycline	VIBRAMYCINE

2.3.2. Dans l'indication « Infections compliquées de la peau et des tissus mous »

Antibiotique (DC)	Nom commercial
Pénicilline sensible aux pénicillinases	
Pénicilline G	EXTENCILLINE
Pénicilline V	ORACILLINE
Aminopénicilline	
Amoxicilline	plusieurs présentations
Pénicilline M	
Cloxacilline	ORBENINE
Oxacilline	BRISTOPEN
Aminopénicilline + inhibiteur bêtalactamase	
Amoxicilline+ acide clavulanique	AUGMENTIN, CIBLOR
Pipéracilline-Tazobactam	TAZOCILLINE
Apparentés aux macrolides : lincosamides-synergistines	
Pristinamycine	PYOSTACINE
Quinupristine-dalfopristine	SYNERCID
Clindamycine	DALACINE
Glycopeptide	
Teicoplanine	TARGOCID
Vancomycine	Absence de princeps
Oxazolidinone	
Linézolide	ZYVOXID
Lipopeptide cyclique	
Daptomycine	CUBICIN
Tétracycline	
Tygécycline	TYGACIL

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1. Dans l'indication « pneumonies communautaires »

Le dossier clinique s'appuie principalement sur trois études contrôlées de phase III, ayant comparé l'administration séquentielle (IV puis relais oral éventuel) de la moxifloxacine versus une bithérapie bêta-lactamine/fluoroquinolone (étude 11215) ou bêta-lactamine/macrolide (études 10507 et 200036) chez des patients adultes atteints d'une pneumonie aiguë communautaire (PAC) nécessitant une hospitalisation.

- Méthodologie

Type d'étude	Schéma thérapeutique	Nombre de patients
Etude 11215 (MOTIV)¹ Etude contrôlée de non-infériorité (seuil delta 10%), randomisée, double-aveugle. Lieu : Europe, Afrique du sud, Amérique latine (janvier 2004 - juillet 2005)	moxifloxacine IV/PO : 400 mg x 1/j ceftriaxone IV (2g/j) + lévofloxacine (500 mg x2/j par voie IV puis orale) Durée du traitement : 7 à 14j	N = 733 Moxifloxacine : 368 Comparateur : 365
Etude 10507 (MOXIRAPID)² Etude contrôlée de non-infériorité (seuil delta 15%), randomisée, ouverte. Lieu : Europe (décembre 2001 - mars 2003)	moxifloxacine IV/PO : 400 mg x 1/j ceftriaxone IV (2 g 1x/j) ± érythromycine IV (1 g x 3/j ou 4/j) Durée du traitement : 7 à 14j	N = 397 Moxifloxacine : 200 Comparateur : 197
Etude 200036 (TARGET)³ Etude contrôlée de non-infériorité (seuil delta 10%), randomisée, ouverte. Lieu : Europe, Afrique du sud, Russie (février 1999 - mai 2000)	moxifloxacine IV/PO : 400 mg 1x/J amoxicilline/acide clavulanique (1000/200 mg IV puis 500/125 mg PO x 3/j) ± clarithromycine (500 mg x 2/j par voie IV puis orale) Durée du traitement : 7 à 14j	N = 628 Moxifloxacine : 306 Comparateur : 322

Les critères de non-inclusion comprenaient, en plus des contre-indications de la moxifloxacine (notamment allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT), les patients ayant un abcès pulmonaire, une pleurésie purulente ou à risque de pneumonie d'inhalation et une pathologie broncho-pulmonaire sous-jacente (cancer broncho-pulmonaire, dilatation des bronches diffuse, mucoviscidose...).

Critère principal de jugement de l'efficacité : succès clinique défini comme la « résolution complète des signes et symptômes cliniques dus à l'infection ou amélioration cliniquement significative telle qu'un autre traitement antibiotique n'était plus nécessaire ». Ce critère a été évalué 4 à 14 jours après la fin du traitement dans l'étude MOTIV, 5 à 20 jours dans l'étude MOXIRAPID et 5 à 7 jours dans l'étude TARGET.

¹ Torres A et al. Moxifloxacin Monotherapy Is Effective in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia: The MOTIV Study—A Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis. 2008 May 15;46(10):1499-509.

² Welte T. et al. Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received initial parenteral therapy. Clin Infect Dis. 2005 Dec 15;41(12):1697-705. Epub 2005 Nov 10.

³ Finch R. et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Jun;46(6):1746-54.

- Résultats

Les principales caractéristiques démographiques et médicales étaient similaires dans les différents groupes de traitement (population PP). L'âge moyen des patients inclus était compris entre 55 et 65 ans selon les études.

Dans l'étude MOTIV ayant inclus que des patients atteints d'une PAC de classe⁴ III à V, la majorité des patients (90%) avaient une PAC de classe III ou IV.

Dans l'étude MOXIRAPID, 56 % des patients étaient atteints d'une PAC de classe I à II, 27 % de classe III et 16 % de classe IV. Seul 1 patient dans chaque groupe avait une PAC de classe V.

Dans l'étude TARGET, 50 % des patients avaient une PAC considérée comme sévère⁵.

Le nombre de patients atteints d'une PAC sévère admis en service de réanimation avant initiation du traitement à l'essai était faible (environ 10% dans les études MOTIV et MOXIRAPID et 2% dans l'étude TARGET).

Streptococcus pneumoniae a été l'agent pathogène le plus fréquemment isolé et la majorité des souches étaient sensibles à la pénicilline. Les infections causées par des germes atypiques (*M. pneumoniae*, *Chlamydia spp.*, *L. pneumophila*) ont été limitées.

La durée totale du traitement (IV puis relais oral éventuel) a été de 7 à 14 jours.

Les résultats sur le critère principal de jugement sont présentés dans le tableau 1. La non-infériorité a été démontrée dans les différentes études (borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence > -10%). Il est à noter que la posologie de l'amoxicilline/acide clavulanique PO utilisée (0,5g x 3/j) dans l'étude TARGET est inférieure à celle recommandée en pratique (1g x 3/j), ce qui limite la portée des résultats de cette étude.

Tableau 1 : Taux de succès clinique à la fin du traitement

	Groupes de traitement		Différence [IC 95%]
Etude 11215 (MOTIV)	moxifloxacine IV/PO	ceftriaxone IV + lévofloxacine IV/PO	
Population PP, n/N (%)	253/291 (86,9)	250/278 (89,9)	[-8,1 ; 2,2] *
Population ITT, n/N (%)	293/368 (79,6)	306/365 (83,8)	[-9,7 ; 1,4]
Etude 10507 (MOXIRAPID)	moxifloxacine IV/PO	ceftriaxone IV ± érythromycine IV	
Population PP, n/N (%)	138/161 (85,7)	135/156 (86,5)	[-7,9 ; 7,1] **
Population ITT, n/N (%)	150/200(75,0)	140/197(71,1)	[-4,7 ; 12,2]
Etude 200036 (TARGET)	moxifloxacine IV/PO	amoxicilline/acide clavulanique IV/PO ± clarithromycine IV/PO	
Population PP, n/N (%)	241/258 (93,4)	239/280 (85,4)	[2,9 ; 13,2] *
Population ITT, n/N (%)	243/301 (80,7)	242/321 (75,4)	[-0,1 ; 12,3]

* seuil de non-infériorité Δ = 10 % ** seuil de non-infériorité Δ = 15 %

Les taux de succès bactériologique (éradication ou éradication présumée) ont été du même ordre selon les études, cependant les effectifs considérés (population microbiologiquement évaluable)⁶ sont assez faibles pour permettre une interprétation robuste des résultats :

Etude MOTIV : 83,3% (45/54) dans le groupe moxifloxacine *versus* 85,1% (46/54) dans le groupe comparateur, IC95%= [-15,4 ; 11,8].

Etude MOXIRAPID : 82,1% (23/28) dans le groupe moxifloxacine *versus* 83,9% (26/31) dans le groupe comparateur, IC95%= [-23,2% ; 14,6%].

Etude TARGET : 93,7% (60/64) *versus* 81,7% (58/71), IC95%= [1,2 ; 22,9].

⁴ Sévérité de la pneumonie selon le score de Fine (PSI) : **Recommandations** : Classes I-II : ambulatoire ; Classe III : observation ; Classes IV-V : hospitalisation.

⁵ Criteria of the American Thoracic Society . "To meet the definition of severe CAP the patients had to have at least one of the following: a respiratory rate of \geq 30 breaths/min, hypoxemia with a partial oxygen pressure of \leq 8 kPa (60 mm Hg), a need for mechanical ventilation, diastolic blood pressure \leq 60 mm Hg, a chest X ray showing bilateral or multilobar involvement, or a requirement for treatment with vasopressors for more than 4 h".

⁶ patients ayant une infection bactériologiquement documentée, pour lesquels la mise en culture des prélèvements pulmonaires et/ou des hémocultures a permis l'isolement d'un ou de plusieurs germes pathogènes.

3.1.2. Dans l'indication « infections compliquées de la peau et des tissus mous »

Le dossier clinique s'appuie sur trois études ayant comparé l'administration séquentielle (IV puis relais oral éventuel) de la moxifloxacine à celle d'une bêta-lactamine (amoxicilline-acide clavulanique ou pipéracilline-tazobactam), chez des patients adultes hospitalisés ayant une infection compliquée⁷ de la peau et des tissus mous.

- Méthodologie des études

Type d'étude	Schéma thérapeutique	Nombre de patients
Etude 10279⁸ Etude contrôlée de non-infériorité (seuil delta 10%), randomisée, ouverte. Lieu : Europe, Israël, Asie, Amérique Latine, Afrique du Sud (avril 2001 - avril 2002)	moxifloxacine IV/PO : 400 mg x 1/j amoxicilline/acide clavulanique (1000/200 mg IV puis 500/125 mg PO x 3/j) Durée du traitement : 7 à 21j	N = 804 moxifloxacine : 406 Comparateur : 397
Etude 100273⁹ Etude contrôlée de non-infériorité (seuil delta 15%), randomisée, double-aveugle. Lieu : Amérique du Nord + Amérique Latine (décembre 2000 - juillet 2003)	moxifloxacine IV/PO : 400 mg 1x/J pipéracilline/tazobactam IV (3 g/375 mg x 4/j) puis amoxicilline/acide clavulanique PO (800 mg/114 mg x 2/j) Durée du traitement : 7 à 14j	N = 601 moxifloxacine : 298 Comparateur : 303
Etude 11974* Etude contrôlée de non-infériorité (seuil delta 10%), randomisée, double-aveugle. Lieu : Europe, Israël, Afrique du Sud, Russie (septembre 2006 - juin 2008)	moxifloxacine IV/PO : 400 mg x 1/j pipéracilline/tazobactam IV (4 g/500 mg x 3/j) puis amoxicilline/acide clavulanique PO (875/125 mg x 2/j) Durée du traitement : 7 à 21j	N = 803 moxifloxacine : 426 Comparateur : 377

*étude non publiée et non soumise au dossier AMM

Critère principal de jugement de l'efficacité : succès clinique défini comme la « résolution complète des signes et symptômes cliniques dus à l'infection ou amélioration cliniquement significative telle qu'un autre traitement antibiotique n'était plus nécessaire ». Ce critère a été évalué 14 à 28 jours après la fin du traitement dans les études 10279/11974 et 10 à 42 jours dans l'étude 100273.

- Résultats

Les caractéristiques démographiques et médicales étaient similaires dans les différents groupes de traitement. L'âge moyen des patients était d'environ 50 ans (54 à 69 % hommes).

Les principales infections traitées ont été des abcès et des infections du pied diabétique (50% dans les études 10279, 100273 et 79% dans l'étude 11974). Les autres types d'infections ont été une complication d'un érysipèle (28,1% dans l'étude 10279) ou une « cellulite » (24% dans l'étude 100273). Les patients avec des infections cutanées graves, telle qu'une fasciite nécrosante (8,9% dans l'étude 10279), étaient en nombre très limité.

Les principaux facteurs de co-morbidité ont été le diabète et une maladie vasculaire périphérique.

⁷ Les critères de complication (selon la FDA) : une infection des tissus mous profonds ou nécessitant une intervention chirurgicale, des lésions pré-existantes de la peau, toute pathologie sous-jacente dont les effets pouvaient affecter la libération du médicament au niveau de la lésion ou pouvaient induire une réponse immunologique ou empêcher la cicatrisation.

⁸ Vick-Fragoso R. et al. Efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin vs intravenous/oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. *Infection*. 2009;37:407-17. Epub 2009 Sep 18.

⁹ Giordano P. et al. Sequential intravenous/oral moxifloxacin versus intravenous piperacillin-tazobactam followed by oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infection. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2005;26:357-365

Le staphylocoque doré a été le germe le plus fréquemment isolé et la majorité des souches étaient sensibles à la méticilline (Tableau 2).

Tableau 2 : Germes les plus fréquemment isolés (Population : patients valides pour l'analyse en « per-protocol » avec prélèvements bactériologiques initiaux positifs)

Organisme	Etude	Moxifloxacine n/N (%)	Comparateurs n/N (%)
Gram-positif aérobies			
<i>Staphylococcus aureus</i>	100273	64/119 (53,8)	59/118 (50,0)
	10279	59/167 (35,3)	78/172 (45,3)
	11974	175/268 (65,3)	171/243 (70,4)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	100273	18/119 (15,1)	12/118 (10,2)
	10279	15/167 (9,0)	9/172 (5,2)
	11974	36/268 (13,4)	24/243 (9,9)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	100273	13/119 (10,9)	25/118 (21,2)
	10279	9/167 (5,4)	17/172 (9,9)
	11974	31/268 (11,6)	13/243 (5,3)
<i>Enterococcus faecalis</i>	100273	18/119 (15,1)	12/118 (10,2)
	10279	16/167 (9,6)	11/172 (6,4)
	11974	61/268 (22,8)	50/243 (20,6)
Gram-négatif aérobies			
<i>Escherichia coli</i>	100273	8/119 (6,7)	12/118 (10,2)
	10279	30/167 (18,0)	20/172 (11,6)
	11974	58/268 (21,6)	55/243 (22,6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100273	6/119 (5,0)	7/118 (5,9)
	10279	5/167 (3,0)	2/172 (1,2)
	11974	14/268 (5,2)	9/243 (3,7)
<i>Proteus mirabilis</i>	100273	5/119 (4,2)	6/118 (5,1)
	10279	11/167 (6,6)	10/172 (5,8)
	11974	8/268 (3,0)	9/243 (3,7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	100273	4/119 (3,4)	2/118 (1,7)
	10279	6/167 (3,6)	4/172 (2,3)
	11974	20/268 (7,5)	15/243 (6,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100273	5/119 (4,2)	11/118 (9,3)
	10279	3/167 (1,8)	6/172 (3,5)
	11974	9/268 (3,4)	4/243 (1,6)
Gram-négatif anaérobies			
<i>Bacteroides species</i>	100273	3/119 (2,5)	6/118 (5,1)
	10279	2/167 (1,2)	0/172 (0,0)
	11974	26/268 (9,7)	19/243 (7,8)

N= nombre de patients avec au moins un germe ; n= nombre de patients avec le germe considéré

La durée totale du traitement (IV puis relais oral éventuel) a été de 7 à 21 jours.

Les résultats sur le critère principal de jugement sont présentés dans le tableau 3. La non-infériorité a été démontrée dans les différentes études aux seuils prédéfinis.

Tableau 3 : Succès clinique à la fin du traitement (critère principal de jugement)

	Groupes de traitement		Différence [IC 95%]
Etude 10279	Moxifloxacine IV/PO	amoxicilline/acide clavulanique IV/PO	
Population PP, n/N (%)	254/315 (80,6)	268/317 (84,5)	[-9,4 ; 2,2] *
Population ITT, n/N (%)	295/406 (72,7)	297/397 (74,8)	[-7,6 ; 4,3]
Etude 100273	moxifloxacine IV/PO	pipéracilline/tazobactam IV amoxicilline/acide clavulanique PO	
Population PP, n/N (%)	143/180 (79,4)	153/187 (81,8)	[-12,0 ; 3,3] **
Population ITT, n/N (%)	166/298 (55,7)	169/303 (55,8)	[-7,5 ; 7,5]
Etude 11974	moxifloxacine IV/PO	pipéracilline/tazobactam IV amoxicilline/acide clavulanique PO	
Population PP, n/N (%)	320/361 (88,6)	275/307 (89,6)	[-5,3 ; 3,9] *
Population ITT, n/N (%)	350/426 (82,2)	305/377 (80,9)	[-3,8 ; 6,3]

* seuil de non-infériorité Δ = 10 %** seuil de non-infériorité Δ = 15 %

Les taux de succès clinique et bactériologique chez les patients ayant une infection microbiologiquement documentée sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Succès clinique et bactériologique chez les patients ayant une infection microbiologiquement documentée (critères secondaires de jugement).

Population	Etude	Moxifloxacine		Comparateur		Différence [IC 95%]
		n/N	%	n/N	%	
Succès clinique						
Population PP	10279	126/167	(75,4)	137/172	(79,7)	[-12,0% ; 5,8%]
	100273	92/119	(77,3)	97/119	(81,5)	[-15,5% ; 4,2%]
	11974	233/268	(86,9)	215/243	(88,5)	[-7,5% ; 3,4%]
Population ITT	10279	145/219	(66,2)	140/208	(67,3)	[-8,8% ; 8,9%]
	100273	100/194	(51,5)	104/177	(58,8)	[-16,1% ; 3,1%]
	11974	254/313	(81,2)	234/290	(80,7)	[-5,8% ; 6,1%]
Succès bactériologique (éradication ou éradication présumée)						
Population PP	10279	127/167	(76,1)	140/172	(81,4)	[-13,0% ; 4,4%]
	100273	92/119	(77,3)	96/118	(81,4)	[-14,8% ; 5,2%]
	11974	226/268	(84,3)	212/243	(87,2)	[-9,3% ; 2,2%]
Population ITT	10279	147/219	(67,1)	144/208	(69,2)	[-9,7% ; 7,8%]
	100273	100/194	(51,5)	105/176	(59,7)	[-17,1% ; 2,3%]
	11974	248/313	(79,2)	229/290	(79,0)	[-6,6% ; 5,7%]

3.2. Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (<10%) dans les essais cliniques ont été d'ordre digestif (nausées, vomissement, diarrhée) et hépatique (augmentation des transaminases). L'allongement de l'intervalle QT (déjà connu avec la formulation orale) a été également mis en évidence avec la forme IV. Le RCP précise que l'ampleur de cet allongement peut augmenter avec l'augmentation des concentrations plasmatiques dues à une vitesse de perfusion intraveineuse rapide (cf. RCP : mises en garde particulières, contre-indications...).

Expérience clinique (selon le RCP)

Hormis les nausées et la diarrhée, tous les événements indésirables observés lors des essais cliniques avec la moxifloxacine administrée à raison de 400 mg par jour par voie orale ou IV ont été observés à une fréquence inférieure à 3 %.

Les effets indésirables suivants ont été observés à une fréquence plus élevée dans le sous-groupe des patients traités par voie intraveineuse, avec ou sans traitement oral séquentiel :

Fréquents (>1/100 <1/10) :

- augmentation des gamma-GT

Peu fréquents : (>1/1000 <1/100)

- tachyarythmies ventriculaires, hypotension, œdème, colite associée à l'antibiotique (y compris colite pseudomembraneuse, dans de très rares cas associée à des complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital ; crises convulsives y compris des crises de grand mal, hallucinations, altération de la fonction rénale (dont augmentation de l'urée et de la créatinine), insuffisance rénale (voir rubrique 4.4 du RCP).

3.3. Conclusion

Dans l'indication « pneumonie communautaire », les essais cliniques (études MOTIV, MOXARAPID, TARGET) réalisés chez des patients hospitalisés ont montré une efficacité clinique de la moxifloxacine (IV puis relais oral éventuel) non-inférieure à celle d'une bithérapie bêta-lactamine/fluoroquinolone (ceftriaxone IV + lévofloxacine IV/PO) ou bêta-lactamine/macrolide (amoxicilline/acide clavulanique IV/PO ± clarithromycine IV/PO ; ou ceftriaxone IV ± érythromycine IV), avec des taux de succès clinique variant de 85 à 90% (analyse PP).

Cependant, ces études ont inclus un nombre très faible de patients atteints de PAC sévère requérant une hospitalisation en secteur de soins intensifs/réanimation, ce qui limite la transposabilité des résultats dans cette population d'intérêt.

Dans l'indication « infections compliquées¹⁰ de la peau et des tissus mous », les essais cliniques (100273, 10279, 11974) réalisés chez des patients adultes hospitalisés ont montré une efficacité clinique de la moxifloxacine (IV/PO) non-inférieure à celle d'une bêta-lactamine (amoxicilline-acide clavulanique ou pipéracilline-tazobactam), avec des taux de succès clinique variant de 80 à 90% (analyse PP).

Cependant, les principales infections traitées ont été des abcès et des infections du pied diabétique, avec une prédominance de cocci à Gram positif aérobies (staphylocoques sensibles à la méticilline dans la majorité des cas) suggérant que les infections étaient communautaires.

L'efficacité clinique n'est donc pas établie chez les patients avec des infections cutanées graves (par exemple les dermohypodermes bactériennes et fasciites nécrosantes) et/ou dues à des germes multirésistants. Aussi, une mise en garde a été insérée dans le RCP pour mentionner la faiblesse des données, en particulier dans le traitement des infections sur brûlures sévères, des fasciites, des abcès majeurs, des infections du pied diabétique avec ostéomyélite, et en cas d'infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (*un taux de résistance > 50% a été rapporté pour Staphylococcus aureus résistant à la méticilline*).

Tolérance : Les données issues des essais cliniques et des PSUR, n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable inattendu par rapport aux effets déjà connus avec la forme orale. Le principal risque associé à l'utilisation du produit est la toxicité cardiaque, en particulier l'allongement de l'intervalle QT.

¹⁰ Les critères de complication (selon la FDA) : une infection des tissus mous profonds ou nécessitant une intervention chirurgicale, des lésions pré-existantes de la peau, toute pathologie sous-jacente dont les effets pouvaient affecter la libération du médicament au niveau de la lésion ou pouvaient induire une réponse immunologique ou empêcher la cicatrisation.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

➤ Pneumonies communautaires

Les affections concernées par cette spécialité engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans les infections de gravité modérée (patients hospitalisés en médecine), avec la réserve liée à la tolérance cardiaque. Dans les formes plus graves requérant une hospitalisation en unité de soins intensifs ou réanimation, le rapport efficacité/effets indésirables reste à préciser.

Il existe des alternatives thérapeutiques, y compris pour les germes multirésistants.

Cette spécialité est un traitement de seconde intention, lorsque les antibiotiques habituellement recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés.

Intérêt de Santé Publique Attendu

Le fardeau de santé publique des pneumopathies aiguës communautaires, dans la population des patients relevant d'un traitement par IZILOX, est faible, compte tenu du nombre vraisemblablement restreint de patients concernés.

Disposer de nouvelles molécules pour faire face à la diffusion de bactéries pathogènes ayant acquis des mécanismes de résistance aux antibiotiques constitue un besoin de santé publique.

Dans les PAC, un impact faible est attendu pour IZILOX sur la réduction de la morbidité par rapport aux autres thérapeutiques disponibles.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée, les patients inclus dans les essais n'étant pas représentatifs de ceux qui en pratique sont susceptibles de recevoir IZILOX. La réponse au besoin de santé publique n'est donc pas établie en l'état actuel des connaissances.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour IZILOX dans cette indication.

Le service Médical Rendu par cette spécialité est important, compte tenu de son activité sur le pneumocoque (principal germe impliqué dans les pneumonies), y compris sur les souches résistantes à la pénicilline et aux macrolides, et sous réserve du respect des contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi.

➤ infections compliquées de la peau et des tissus mous

Les infections compliquées de la peau et des tissus mous sont constituées d'entités cliniques très différentes dont les conditions de survenue, la prise en charge thérapeutique et le pronostic sont variables depuis l'ulcère, les plaies infectées, les abcès, l'érysipèle et les pieds diabétiques jusqu'aux formes les plus graves de dermohypodermes bactériennes et de fasciites nécrosantes.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité n'est pas établi dans les infections cutanées graves et/ou dues à des germes multi résistants.

Il existe des alternatives thérapeutiques, y compris pour les germes multi résistants.

Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique compte tenu de l'insuffisance de la documentation de l'efficacité clinique et des réserves sur la tolérance cardiaque.

Intérêt de Santé Publique Attendu

Le fardeau de santé publique des infections compliquées de la peau et des tissus mous, dans la population des patients relevant d'un traitement par IZILOX, est faible, compte tenu du nombre vraisemblablement restreint de patients concernés.

Disposer de nouvelles molécules pour faire face à la diffusion de bactéries pathogènes ayant acquis des mécanismes de résistance aux antibiotiques constitue un besoin de santé publique.

Cependant, dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la réduction de la morbidité par rapport aux thérapeutiques utilisées en pratique actuelle.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée, les patients inclus dans les essais n'étant pas représentatifs de ceux qui en pratique sont susceptibles de recevoir IZILOX.

IZILOX n'apporte pas de réponse au besoin de santé publique.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour IZILOX dans cette indication.

Le service Médical Rendu par cette spécialité est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies existantes.

4.2. Amélioration du service médical rendu

➤ Pneumonies communautaires

Compte tenu :

- du niveau de preuve non optimal de la démonstration de l'efficacité et de la tolérance dans les pneumonies communautaires sévères requérant une hospitalisation en secteur de soins intensifs/réanimation,
- des réserves sur la tolérance cardiaque, en particulier l'allongement de l'intervalle QT,
- et des doutes sur la transposabilité des résultats des essais cliniques en vie réelle,

la Commission considère que la spécialité IZILOX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des « pneumonies communautaires ».

➤ Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Sans objet

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Dans l'indication pneumonie aiguë communautaire (PAC)

Prise en charge d'une PAC

La pneumonie aiguë communautaire est une infection dont l'agent pathogène est acquis en dehors de l'hôpital. Elle est subdivisée en 4 sous-groupes, selon des critères épidémiologiques et cliniques : patient ambulatoire, < 65 ans, sans co-morbidité ; patient ambulatoire, >65 ans et/ou avec co-morbidité ; patient devant être hospitalisé ; patient hospitalisé aux soins intensifs/réanimation. La gravité de la pneumonie est également établie sur base de données cliniques et paracliniques. L'étiologie et la prise en charge varient suivant le sous-groupe auquel le patient est rattaché.

Le caractère probabiliste de l'antibiothérapie est la règle, en ambulatoire comme en hospitalisation. Le patient doit bénéficier d'une réévaluation systématique après 48-72 heures.

Le traitement antibiotique doit prendre en compte :

- les bactéries les plus souvent en cause et/ou responsables d'une mortalité élevée :
 - *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* en ambulatoire
 - *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* pour les PAC sévères

- la moindre sensibilité de *S. pneumoniae* à la pénicilline (choix et posologies des β -lactamines), et surtout la résistance aux macrolides ;
- les facteurs de risque du patient.

Place des fluoroquinolones anti-pneumococciques (lévofloxacin, moxifloxacin)

D'une manière générale, ces molécules sont à réserver au traitement de seconde intention ou sur terrain particulier. 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.

Les fluoroquinolones anti-pneumococciques (FQAP) :

- n'ont pas de place dans le traitement de première intention des PAC du sujet sain ambulatoire, sans signe de gravité ni morbidité ;
- peuvent être utilisées chez ces mêmes patients en situation d'échec d'un premier traitement correctement conduit. Cependant, une prescription antérieure récente (moins de trois mois) quelque soit l'indication initiale d'une FQAP ou non expose au risque de sélection de souches moins sensibles et constitue une réserve à leur utilisation. Il est donc recommandé de ne pas les prescrire de façon répétée chez un même patient.
- peuvent être proposées en première intention, chez les patients ambulatoires avec comorbidité(s), les sujets âgés ou les patients hospitalisés en médecine en cas de suspicion d'infection à germes intracellulaires ou apparentés ;
- peuvent être utilisés en réanimation, mais en association à une β -lactamine large spectre injectable ;
- doivent être évitées en cas de suspicion de tuberculose sous-jacente du fait de leur activité anti-tuberculeuse.

La moxifloxacin est contre-indiquée : chez les patients présentant un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT, des troubles hydro-électrolytiques, en particulier une hypokaliémie non corrigée, une bradycardie cliniquement significative, une insuffisance ventriculaire gauche, des antécédents de troubles du rythme en raison du risque d'arythmie ventriculaire incluant les torsades de pointes. Elle est aussi contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) et chez les patients ayant un taux de transaminases 5 fois supérieur à la normale.

L'actualisation des recommandations nationales sur l'antibiothérapie des PAC¹¹ ne positionne la moxifloxacin (IV et per os) qu'en seconde ligne et précise que si une FQAP est utilisée, la lévofloxacin doit être préférentiellement utilisée, que ce soit chez les patients hospitalisés sans signes de gravité ou chez les patients hospitalisés en réanimation.

4.3.2. Dans l'indication « infections compliquées de la peau et des tissus mous »

Le traitement habituel comporte en général des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables. Il y a de nombreux choix possibles, dépendant des bactéries et de leur niveau de résistance.

IZILOX IV n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du fait de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les infections sévères et/ou dues à des bactéries multi-résistantes et des réserves sur la tolérance cardiaque.

¹¹ Mise au point : Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Afssaps – 13 juillet 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>

4.4. Population cible

4.4.1. Dans l'indication pneumonie aiguë communautaire (PAC)

En France, l'incidence annuelle des PAC¹² varie de 5/1000 à 12/1000, soit environ 400 000 à 600 000 patients par an.

La majorité des patients sont pris en charge en ambulatoire.

A titre indicatif, les données du Programme de médicalisation du système d'information (base nationale PMSI-MCO - ATIH 2009) de l'année 2009 recensent 160 695 séjours hospitaliers pour pneumopathie (codes CIM-10 : J13 à J18), dont 61 370 séjours dont le diagnostic principal est «*Pneumonie due à Streptococcus pneumoniae, Pneumopathie due à Haemophilus influenzae, Pneumopathies bactériennes non classées ailleurs, - codes CIM-10 : J13 à J15*».

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir IZILOX IV sera restreint compte tenu du pourcentage assez faible de patients qui seraient plus particulièrement éligibles pour ce traitement : patients adultes nécessitant une hospitalisation, une antibiothérapie initiale par voie intraveineuse, et pour lesquels les antibiotiques habituellement recommandés sont jugés inappropriés.

4.4.2. Dans l'indication « infections compliquées de la peau et des tissus mous »

Sans objet

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

- Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication « pneumonie communautaire »
- Avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication « infections compliquées de la peau et des tissus mous. »

¹² E. Pilly. Maladies Infectieuses et Tropicales. Par le Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et tropicales. Edition 2008.