

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 avril 2013

SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé

B/ 12 (CIP : 34009 379 930 5 0)

Laboratoire LEO PHARMA

DCI	pivmécillinam (chlorhydrate de)
Code ATC (année)	J01CA08 (antibiotique apparenté à la famille des bêtalactamines)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du SELEXID. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections urinaires dues aux germes définis ci-dessus comme sensibles. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ».

SMR	<p>Important uniquement en cas cystite aiguë simple de la femme. Insuffisant pour une prise en charge par la collectivité au regard des alternatives thérapeutiques disponibles dans les autres infections urinaires : cystite aiguë compliquée, pyélonéphrite et prostatite aiguë.</p>
ASMR	<p>Compte tenu de l'absence d'étude comparative versus les alternatives actuellement utilisées en France dans le traitement de la cystite aiguë simple de la femme, la Commission considère que la spécialité SELEXID n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de la cystite aiguë simple de la femme.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Le pivmécillinam est une option possible en cas de cystite aiguë simple de la femme, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de son efficacité démontrée dans cette situation clinique, avec un profil de tolérance satisfaisant, - de son activité sur la plupart des entérobactéries, y compris sur certaines souches productrices de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE), - de l'absence de résistance croisée avec les autres bêtalactamines, - de la possibilité d'utilisation pendant la grossesse, - de l'intérêt de limiter l'utilisation des fluoroquinolones et des sulfamides en raison du risque de développement de résistances. <p>Cependant, une moindre efficacité, surtout microbiologique, est décrite lorsqu'il est utilisé en traitement court de 3 jours. Par ailleurs, des incertitudes demeurent sur la posologie et la durée (de 6 à 8 jours dans la majorité des cas mais éventuellement de 3 à 4 jours dans les affections courantes non compliquées), optimales de traitement avec cet antibiotique, ainsi que sur le niveau actuel de résistance d'<i>E. coli</i> au pivmécillinam en France.</p> <p>Le pivmécillinam n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de cystite aiguë compliquée, pyélonéphrite et prostatite aiguë, en l'absence de preuve d'efficacité dans ces types d'infections.</p>
Recommandations	<p>Compte tenu de l'indication de l'AMM large de cet antibiotique (« <i>infections urinaires à germes sensibles au pivmécillinam</i> » sans distinction du caractère bas ou haut, simple ou compliqué), la Commission recommande une révision de l'AMM du pivmécillinam afin de mieux cibler la population susceptible de bénéficier de cet antibiotique et de clarifier la durée et posologie qui sont très hétérogènes en fonction des études. La Commission envisagera la révision de son avis selon les conclusions émises.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 10/04/1981 (procédure nationale) ;
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2012 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01C Bêta-lactamines : pénicillines J01CA Pénicillines à large spectre J01CA08 pivmécilline
--------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

Ce médicament a été inscrit sur les listes collectivités et sécurité sociale depuis 1984 avant d'être radié de la prise en charge en 2002, à la demande du laboratoire.

Lors de l'évaluation précédente (réévaluation du SMR en janvier 2001), la Commission de la transparence avait attribué à SELEXID 200 mg un SMR important dans les indications de l'AMM, mais avec un rapport efficacité/effets indésirables considéré comme moyen.

Les recommandations de l'Afssaps 2008¹ sur la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte placent le pivmécilline (SELEXID) uniquement dans les situations suivantes, sur documentation microbiologique :

- « cystite compliquée (dont sont exclues, sauf exception, les infections de l'homme qui doivent être traitées comme des prostatites), après antibiogramme en traitement d'au moins 5 jours,
 - bactériurie et cystite aiguë gravidiques, après antibiogramme en traitement d'au moins 5 jours.
- La fréquence importante de résistance acquise ne permet pas de l'utiliser en France en traitement probabiliste de la cystite aiguë.
Le pivmécilline n'est pas recommandé dans le traitement des infections urinaires communautaires avec atteinte parenchymateuse (pyélonéphrite, prostatite) ».

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

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

Elles sont limitées aux infections urinaires dues aux germes définis ci-dessus comme sensibles.

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

¹ AFSSAPS. Recommandation de bonne pratique. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Juin 2008. Disponible sur le site de la SPILF : http://www.infectiologie.com/site/consensus_recos.php

04 POSOLOGIE

« Sujets normo-rénaux :

Posologie moyenne :

600 à 800 mg en 2 ou 3 prises matin (midi) et soir (soit environ 10 à 13 mg/kg/j), pouvant être portée à 1 200 à 1 600 mg en 2 ou 3 prises, matin (midi) et soir en cas de nécessité.

Dans tous les cas, il ne semble pas utile de dépasser 1 600 mg/jour.

Durée du traitement :

De 6 à 8 jours dans la majorité des cas selon l'intensité des symptômes. Dans les affections courantes non compliquées, un traitement de 6 jours est en général suffisant et peut être éventuellement de 3 à 4 jours dans certains cas.

En cas d'insuffisance rénale :

La dose de charge sera identique : la posologie d'entretien sera ensuite réduite en rapport avec la diminution de la clairance de la créatinine. Quand la filtration glomérulaire est comprise entre 15 et 30 ml/min, diviser la posologie par deux. Quand la filtration glomérulaire est inférieure à 15 ml/min, diviser la posologie par trois. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2}

Les infections urinaires (IU) sont des pathologies très fréquentes avec une incidence globale de 4 à 6 millions de cas par an³, représentant le second site d'infection bactérienne après l'arbre respiratoire. L'incidence est plus élevée chez la femme que chez l'homme.

Ces infections correspondent à différentes situations associant des signes cliniques, locaux ou généraux, et des signes biologiques. Elles sont le plus souvent bénignes, mais peuvent être graves en cas d'atteinte parenchymateuse (pyélonéphrites, prostatites) ou si elles surviennent sur un terrain particulier (retentissement materno-foetal de l'infection gravidique).

Cliniquement, il convient de distinguer :

- les IU « simples » encore appelées IU non compliquées. En pratique, elles ne concernent que la femme sans terrain particulier ;
- les IU « compliquées », pour lesquelles existe, non pas nécessairement une complication constituée, mais au moins un facteur de risque de complication pouvant rendre l'infection plus sévère et le traitement plus complexe;
- qu'elle soit initialement simple ou compliquée, l'IU peut en cas de localisation parenchymateuse s'accompagner d'un sepsis sévère et engager le pronostic vital.

Les facteurs de risque de complication sont :

- une pathologie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte urologique récent...)
- une situation pathologique particulière (diabète, immunodépression, insuffisance rénale...),
- un terrain physiopathologique particulier (sujet âgé ayant une comorbidité, grossesse, homme). Par définition, les infections urinaires chez l'homme sont compliquées et toute cystite chez l'homme doit être considérée et traitée, sauf cas exceptionnel, comme une prostatite aiguë.

Les colonisations urinaires, ou bactériuries asymptomatiques selon la terminologie classique, correspondent aux situations de présence de micro-organismes dans les urines, sans que ceux-ci ne génèrent par eux-mêmes de manifestations cliniques.

Les infections urinaires de l'adulte en dehors de la grossesse regroupent : la colonisation urinaire simple (pas de traitement antibiotique), la cystite aiguë simple, la cystite aiguë compliquée, la cystite aiguë récidivante, la pyélonéphrite aiguë simple, pyélonéphrite aiguë compliquée, la prostatite aiguë.

² CMIT. Infections urinaires. In E. PILLY : Vivactis Plus Ed ; 2012 : pp 217 - 220

³ Elkharrat D, Arrouy L, Benhamou F, Dray A, Grenet J, Le Corre A. Epidémiologie des infections urinaires communautaires de l'adulte en France. Springer 2007 ; pp 1-20.

Lors de la grossesse, trois tableaux peuvent être décrits : la bactériurie asymptomatique, la cystite aiguë gravidique et la pyélonéphrite aiguë gravidique.

Sur le plan bactériologique, les infections urinaires sont marquées par :

- une grande stabilité des espèces en cause, avec *Escherichia coli* au 1^{er} rang (60-80% toutes formes cliniques confondues ; 70-95% des cystites aiguës simples ; 85-90% des pyélonéphrites aiguës simples) devant soit *Staphylococcus saprophyticus* (5-10% des cystites simples), soit *Proteus* (5-10% des autres formes) puis d'autres espèces plus rares (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, entérocoques).
- une antibiorésistance croissante et préoccupante, atteignant chez *E. coli* 40-50% pour l'amoxicilline, 25-30% pour l'association amoxicilline-acide clavulanique, 25% pour le pivmécillinam, 20-40% pour le cotrimoxazole, environ 15% pour les quinolones de première génération et 10% pour les fluoroquinolones, moins de 5% pour les céphalosporines de 3^{ème} génération, les aminosides, les furanes et la fosfomycine-trométamol. Le risque d'antibiorésistance est majoré en cas d'antibiothérapie récente, pour quelque motif que ce soit, et notamment en cas de prise d'une fluoroquinolone dans les 6 mois.

L'antibiothérapie recommandée selon les différentes situations cliniques est présentée dans le tableau 1 (synthèse à partir des recommandations de l'Afssaps 2008). La place de chaque antibiotique repose non seulement sur les critères d'efficacité et de toxicité mais aussi sur l'analyse du risque écologique, afin de limiter l'émergence de résistances bactériennes.

Tableau 1 Antibiothérapie au cours des infections urinaire de l'adulte

Infections urinaires de l'adulte : Antibiothérapie		
Cystite simple ou récidivante, hors grossesse : traitement probabiliste		
Probabiliste 1 ^{er} intention	Fosfomycine trométamol La fosfomycine-trométamol est privilégiée en 1^{er} intention afin de préserver la classe des fluoroquinolones et en raison de sa simplicité d'utilisation.	3g PO dose unique (traitement monodose)
Probabiliste 2 ^{ème} intention	Nitrofurantoine**	100mg x 3/jour PO, pdt 5 jours
	Fluoroquinolones (PO, en dose unique ou en traitement de 3 jours)	
	Ciprofloxacine	500mg dose unique ou 250mg x 2/j, pdt 3j
	Loméfloxacine	400mg x 1/j, pdt 3 j
	Norfloxacine	400mg x 2/j, pdt 3 j
	Ofloxacine	400mg dose unique ou 200mg x 2/j, pdt 3 j
Compte tenu de la résistance acquise, les molécules suivantes ne peuvent plus être recommandées en traitement probabiliste : les bêta-lactamines et apparentés (amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporine de 1 ^{ère} et 2 ^{ème} génération, pivmécillinam) et le cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-triméthoprime).		
Antibioprophylaxie en cas de cystite récidivante : A analyser au cas par cas		
Cystite compliquée, hors grossesse : éviter si possible le traitement probabiliste pour un choix adapté d'emblée		
Probabiliste 1 ^{er} intention	Nitrofurantoine**	100mg x 3/j PO, durée ≥ 7 j
Probabiliste 2 ^{ème} intention	Céfixime	200mg x 2/j PO, durée ≥ 5 j
	Fluoroquinolones (PO, durée ≥ 5 j)	
	Ciprofloxacine	500mg à 750mg x 2/j
	Ofloxacine	200mg x 2 à 3/j
	Enoxacine	200mg x 2/j
	Loméfloxacine	400mg x 1/j
	Norfloxacine	400mg x 2/j
Autres choix selon antibiogramme	Amoxicilline ou Amoxicilline/Ac-clavulanique	1g PO x 3/j, durée ≥ 5 j
	Pivmécillinam	400 mg PO x 2/j, durée ≥ 5 j
	Cotrimoxazole	dosage « forte » : 1cp PO x 2/j, durée ≥ 5 j
Cystite gravidique et bactériurie asymptomatique chez la femme enceinte*		
Bactériurie asymptomatique : traitement après obtention de l'antibiogramme	Amoxicilline ou Amoxicilline/Ac-clavulanique*	1g PO x 3/j, durée 5 j
	Céfixime	200mg PO x 2/j, durée 5 j
	Pivmécillinam	400mg PO x 2/j, durée 5 j
	Nitrofurantoine**	100mg PO x 3/j, durée 7 j
	Cotrimoxazole*	dosage « forte » : 1cp PO x 2/j, durée 5 j
Cystite gravidique	Traitement probabiliste	
	Céfixime	200mg PO x 2/j, durée ≥ 5 j
	Nitrofurantoine**	100mg PO x 3/j, durée ≥ 7 j
	Autres traitement possible après obtention de l'antibiogramme	
	Amoxicilline ou Amoxicilline/Ac-clavulanique*	1g PO x 3/j, durée ≥ 5 j

	Pivmécillinam	400mg PO x 2/j, durée ≥ 5 j
	Cotrimoxazole*	dosage « forte » : 1cp PO x 2/j, ≥ 5 j
Pyélonéphrite aigue simple / compliquée, gravidique, prostatite aigue. Durée de traitement : 10-14 jours voire 21 selon la clinique ; si fluoroquinolones 7 jours en cas de pyélonéphrite simple.		
Bêtalactamines : céphalosporines de 3 ^{ème} génération injectable	Ceftriaxone (IM/IV) Céfotaxime (IM/IV/SC)	1gx1/j voire 2gx1/j 1gx3/j voire 2gx3/j
Fluoroquinolones : PO ou injectable si voie orale impossible (si grossesse : avis d'expert)	Ciprofloxacine Lévofloxacine Ofloxacine	500 à 750mg PO x 2 /j, si IV 400mgx2-3/j 500mg x 1/j PO ou IV 200 mg x 2 à 3/j PO ou IV
Monobactames (si allergie ou intolérance aux autres molécules)	Aztréonam (IV/IM)	1g x 2/j, voire 1gx3/j
Aminosides (IV ou IM) : 1-3 jrs en bithérapie si forme sévère (si grossesse : avis d'expert)	Gentamicine Néthilmicine Tobramycine	3mg/kg x 1/j 6mg/kg x 1/j 3mg/kg x 1/j
Traitement relais par voie orale après obtention de l'antibiogramme	Amoxicilline ou Amoxicilline/Ac-clavulanique* Céfixime Cotrimoxazole*	1g PO x 3/j 200mg PO x 2/j dosage « forte » : 1cp PO x 2/j

* **Grossesse : Amoxicilline/acide-clavulanique** (à éviter si accouchement imminent), **Cotrimoxazole** (à éviter par prudence au premier trimestre).

****Nitrofurantoïne** : la toxicité hépatique et pulmonaire de la nitrofurantoïne, en particulier lors de traitements prolongés, notamment en prophylaxie des infections urinaires récidivantes, a conduit l'AFSSAPS à réévaluer en 2011 les indications et conditions de prescription et d'utilisation de cet antibiotique (cf. lettre aux professionnels de santé).

Lettre aux professionnels de santé (mars 2012) : « L'Afssaps, après avoir procédé à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nitrofurantoïne (FURADANTINE®, gélule ; FURADOINE®, comprimé - laboratoires Merck Serono - et MICRODOÏNE®, gélule - laboratoires du Goménol), informe les professionnels de santé des modifications importantes apportées aux conditions d'utilisation de ces médicaments : Désormais, en traitement curatif des cystites, la prescription des spécialités à base de nitrofurantoïne doit être réservée à la petite fille à partir de 6 ans, l'adolescente et la femme adulte lorsque :- d'une part la cystite est documentée due à des germes sensibles ; - et d'autre part lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale. Leur utilisation peut néanmoins être envisagée en traitement probabiliste, si l'état de la patiente nécessite d'instaurer un traitement en urgence et/ou d'après ses antécédents (en cas de cystites récidivantes dues à des bactéries multirésistantes). En revanche, ces spécialités ne doivent plus être utilisées en traitement prophylactique des infections urinaires récidivantes (traitements continus ou intermittents). Par ailleurs, en raison du risque potentiel grave immuno-allergique, les traitements répétés doivent être évités ».

Evolution des résistances et considérations thérapeutiques (selon le HCSP 2010)⁴

Escherichia coli représente la première cause des infections urinaires et est devenue progressivement l'espèce bactérienne la plus concernée par l'émergence de **bêtalactamases à spectre étendu (BLSE)**, enzymes qui inactivent la plupart des bêtalactamines à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes. Ces entérobactéries multirésistantes font l'objet d'une surveillance particulière en France.

Selon le HCSP, les recommandations (Afssaps 2008) concernant le traitement de première intention des infections urinaires ne sont aujourd'hui pas remises en question, mais seront à reconsidérer en fonction de l'évolution du pourcentage d'*E. Coli* BLSE identifiés au sein des infections à *E. coli* observées dans la communauté. Il convient, autant que faire se peut, de privilégier le recours à des antibiothérapies documentées et de limiter le recours aux antibiothérapies probabilistes. Ainsi, en ce qui concerne la prise en charge des cystites compliquées, mais en l'absence de tout signe de gravité, il peut être envisagé de retarder la mise en route de l'antibiothérapie pour pouvoir disposer préalablement d'un antibiogramme.

Concernant les pyélonéphrites et les prostatites, le traitement probabiliste de référence est aujourd'hui une céphalosporine de 3^{ème} génération (parentérale) ou une fluoroquinolone (per os ou parentérale, uniquement chez l'adulte). Les recommandations prévoient l'ajout d'un aminoside

⁴ Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination ; Propositions rédigées dans l'optique de définir un programme national de prévention. Février 2010.

pour les formes les plus sévères d'infections urinaires communautaires (sepsis grave, pyélonéphrites sur obstacle, nouveau-nés et nourrissons de moins de 3 mois...) ; cet ajout sécurise en partie le risque d'échec en cas d'*E. coli* BLSE, les souches françaises restant sensibles aux aminosides dans environ 50 % des cas.

Face à une infection documentée à *E. coli* BLSE ou fortement suspectée de l'être :

(a) il conviendra de privilégier l'usage de molécules autres que les carbapénèmes ;

(b) l'utilisation des carbapénèmes étant réservée à la prise en charge des infections sévères : imipénème, méropénème ou doripénème (uniquement en cas d'infections urinaires compliquées), ertapénème (AMM dans les infections intra-abdominales) éventuellement associés à des aminosides. Il convient de garder à l'esprit que l'usage des carbapénèmes est une fausse bonne solution – solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle mais solution à haut risque de favoriser le développement de carbapénémases (risque valant à l'échelon individuel et collectif).

Enfin, l'évolution des résistances à la fosfomycine, mais aussi aux furanes, devra être particulièrement suivie, car leur utilisation expose à l'apparition de résistance ; ainsi la résistance à la fosfomycine qui reste actuellement inférieure à 2 % en France, atteint 25 % dans certaines séries espagnoles – l'évolution de cette résistance apparaissant corrélée à l'accroissement du recours à cette molécule.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les antibiotiques utilisables par voie orale, recommandés dans le traitement des infections urinaires communautaires :

Antibiotique (DC)	Nom commercial du médicament princeps (laboratoire)
Bêtalactamines-pénicilline	
Amoxicilline	Plusieurs présentations
Aminopénicilline + inhibiteur bêtalactamase	
Amoxicilline+ acide clavulanique	AUGMENTIN (GLAXOSMITHKLINE), CIBLOR (Pierre FABRE MEDICAMENT)
Céphalosporine de troisième génération	
Céfixime	OROKEN (SANOFI AVENTIS)
Dérivé de l'acide fosfonique	
fosfomycine trométamol	MONURIL (ZAMBON), URIDOZ (LUCIEN THERABEL PHARMA)
Nitrofuranes	
nitrofurantoïne	FURADANTINE, FURADOINE (MERCK LIPHA SANTE FRANCE), MICRODOINE (DU GOMENOL)
Fluoroquinolones	
ciprofloxacine	CIFLOX (BAYER)
ofloxacine	OFLOCET (SANOFI AVENTIS)
énoxacine	ENOXOR (PIERRE FABRE)
loméfloxacine	LOGIFLOX, DECALOGIFLOX (BIOCODEX)
norfloxacine	NOROXINE (MSD – CHIBRET)
Sulfamide + triméthoprime	
sulfaméthoxazole-triméthoprime	BACTRIM (ROCHE)

A titre indicatif, les antibiotiques suivants (formes parentérales) sont recommandés dans le traitement des infections urinaires communautaires avec atteinte parenchymateuse (pyélonéphrites ou prostatites) :

- Céphalosporines de 3^{ème} génération injectables : Céfotaxime, ceftriaxone
- Monobactames : Aztréonam
- Aminosides : Gentamicine, Netilmicine, Tobramycine

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les antibiotiques utilisables par voie orale, recommandés dans le traitement des infections urinaires communautaires.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pour l'Europe, SELEXID 200 mg, comprimé (Boite de 12) est commercialisé en Autriche.

D'autres présentations, dosages et d'autres conditionnements existent.

Spécialité	Dosage	Conditionnement	Commercialisation
SELEXID	200 mg	Boîte de 10	Royaume-Uni
		Boîte de 12	Autriche
		Boîte de 12	Maroc
		Boîte de 12	Tunisie
		Boîte de 14	Finlande
		Boîte de 14	Portugal
		Boîte de 14	Suède
		Boîte de 15	Norvège
		Boîte de 20	Danemark
		Boîte de 20	Islande
		Boîte de 24	Grèce
SELEXID	400 mg	Boîte de 10	Danemark
		Boîte de 10	Norvège
		Boîte de 10	Suède
		Boîte de 20	Islande

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	10 janvier 2001 (réévaluation du SMR)
Indication	Traitement des infections urinaires dues aux germes définis en Pharmacodynamie comme sensibles.
SMR (libellé)	SMR <i>important</i> Rapport efficacité/effets indésirables <i>moyen</i>
ASMR (libellé)	Sans objet
Etudes demandées	Sans objet

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a présenté deux publications d'études cliniques :

- une étude⁵ comparant l'efficacité du pivmécillinam (400 mg x3/j, pendant 3 jours) à celle du sulfaméthizol (1g x2/j, pendant 3 jours), dans le traitement de la cystite aiguë simple chez des femmes âgées de 18 à 65 ans. A noter que le comparateur choisi dans cette étude n'est pas recommandé en France dans le traitement des infections urinaires et la dose évaluée (1g x2/j, pendant 3 jours) ne correspond pas à la posologie recommandée dans son AMM française (200 mg x3/j, pendant 3 à 4 jours). Cette étude a été réalisée au Danemark entre janvier 2003 et décembre 2004 (période d'inclusion).
- une étude⁶ contrôlée versus placebo, évaluant différentes posologies et durées d'utilisation du pivmécillinam (200 mg x3/j pendant 7 jours, 200 mg x 2/j pendant 7 jours et 400 mg x 2/j pendant 3 jours) dans le traitement de la cystite aiguë simple. Cette étude a été réalisée en Suède entre avril 1995 et décembre 1997 (période d'inclusion).
- synthèse des données de tolérance

Aucune étude comparative versus les antibiotiques actuellement recommandés en France dans la prise en charge des infections urinaires n'a été présentée par le laboratoire.

09.1 Efficacité

➤ **Cystite aiguë simple**

Etude Bjerrum L. et al (2009) : Pivmécillinam versus sulfaméthizol, en traitement de 3 jours

Dans cette étude clinique contrôlée, randomisée, double aveugle, l'efficacité du pivmécillinam (400 mg x3/j, pendant 3 jours) a été comparée à celle du sulfaméthizol (1g x2/j, pendant 3 jours), dans le traitement de la cystite aiguë simple chez des femmes âgées de 18 à 65 ans (N= 175 patientes randomisées), sans épisode d'infection urinaire sur les 3 mois précédents l'inclusion, sans traitement antibactérien au cours des 2 semaines précédentes.

Le critère principal d'efficacité a été la guérison clinique, définie par la « diminution des symptômes urinaires tels que dysurie ou pollakiurie et disparition de ces symptômes aux visites de suivi entre le 7^{ème} et 10^{ème} jour (J7 à J10) après le début du traitement ».

Parmi les 175 patientes randomisées, 167 ont été incluses dans l'analyse de guérison (86 dans le groupe pivmécillinam et 81 dans le groupe sulfaméthizol) et 123 dans l'analyse bactériologique. *E. coli* a été l'agent pathogène le plus fréquemment isolé (> 80% des cultures positives).

Lors de la visite de suivi (J7 à J10), il n'a pas été observé de différence entre les deux traitements en termes de guérison clinique (95,2% dans le groupe pivmécillinam versus 92,6% dans le groupe sulfaméthizol ; différence 2,8% [IC95% : -4,5;10,0]) et bactériologique (68,8% versus 77,9% ; différence -9,2% [-24,7% ; 6,3%]).

Cependant, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence en raison de la faiblesse des effectifs inclus (il était prévu d'inclure 320 patients dans l'étude, 160 dans chaque groupe).

Etude Ferry SA. et al. (2007) : Traitement par pivmécillinam pendant 3 jours ou 7 jours versus placebo

Cette étude contrôlée, randomisée, double aveugle, a comparé l'efficacité d'un traitement avec le **pivmécillinam pendant 3 jours** (à la posologie 400 mg x 2/j) ou **pendant 7 jours** (à la posologie de 200 mg x 3/j ou 200mg x 2/j) versus placebo, chez des femmes âgées de 18 ans et plus, ayant un diagnostic de cystite aiguë simple (N=1 143 patientes randomisées), sans traitement antibactérien au cours du mois précédent.

⁵ Bjerrum L. et al. Pivmécillinam versus sulfaméthizole for short-term treatment of uncomplicated acute cystitis in general practice: a randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2009 ; 27 : 6-11.

⁶ Ferry S.A. et al. Clinical and bacterial outcome of different doses and duration of pivmécillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2007 ; 25: 49-57.

Le critère principal d'efficacité a été la guérison clinique, définie par la « disparition des symptômes urinaires pendant et après traitement » et bactériologique, définie par l'« éradication des bactériuries lors des 2 visites de suivi (entre 8 -10 jours et 35 - 49 jours après le début du traitement) ».

Parmi les 1143 patientes randomisées, 884 (77%) ayant une bactériurie significative ont été suivies et incluses dans l'analyse de guérison (217 dans le groupe pivmécillinam 200mg x 3x7j, 220 dans le groupe 200 mg x2x7j, 220 dans le 400mg x 2 x 3j versus 227 dans le groupe placebo). *E. coli* a été l'agent pathogène le plus fréquemment isolé (62,1% des cultures positives).

Lors des 2 visites de suivi (entre 8-10 jours et 35-49 jours), les 3 protocoles de pivmécillinam ont été supérieurs au placebo, avec des pourcentages de guérison clinique et bactériologique (analyse combinée) variant de 56 à 58 % dans les groupes pivmécillinam versus 21 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Les protocoles de 7 jours de pivmécillinam ont été supérieurs à celui de 3 jours en ce qui concerne la guérison bactériologique entre le 8^{ème} et le 10^{ème} jour (93-94% dans les protocoles de 7 jours versus 84% dans celui de 3 jours). Les auteurs recommandent d'utiliser le pivmécillinam (200 mg x 2j) en traitement de 7 jours.

Autres études cliniques (données prises en compte dans les recommandations de l'Afssaps 2008)

Les résultats de l'étude Ferry SA et al. décrite ci-dessus confirment ceux de deux études plus anciennes. En effet :

- dans une étude clinique contrôlée⁷, randomisée double-aveugle, réalisée chez 955 patientes ayant un diagnostic de cystite aiguë depuis moins de 7 jours, le pivmécillinam (400 mg x 2/j) en traitement de 3 jours a été inférieur à la norfloxacine (400 mgx2/j), avec un pourcentage d'éradication bactériologique de 75% chez les patientes traitées par pivmécillinam versus 91% des patientes traitées par norfloxacine ($p < 0,001$) ; en revanche aucune différence significative n'a été constatée entre les deux molécules avec une durée de traitement de 7 jours pour le pivmécillinam ;
- dans une autre étude⁸, le pivmécillinam (400mg x2/j) pendant 3 jours a été comparé à la molécule prise pendant 7 jours à la posologie de 200 mg 2 fois par jour. L'éradication bactériologique a été de 79% chez les patientes traitées pendant 3 jours versus 90% en traitement de 7 jours ($p = 0,002$). Les auteurs recommandent par conséquent d'utiliser le pivmécillinam (200 mg x 2/j) en traitement de 7 jours.

➤ **Cystite aiguë compliquée, pyélonéphrite et prostatite**

Aucune étude clinique n'a été présentée dans ces situations cliniques.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

Etudes cliniques (Bjerrum L. et al. 2009 ; Ferry SA. et al.2007)

Dans les deux essais, les effets indésirables (EI) ont été peu fréquents (14,1% dans le groupe pivmécillinam versus 12,8% dans le groupe sulfaméthizol dans un essai ; et 12 à 17% dans les groupes pivmécillinam versus 12% dans le groupe placebo dans l'autre essai) ; les effets indésirables les plus fréquents ayant été les troubles digestifs (nausée et diarrhée).

Données de pharmacovigilance

Le pivmécillinam est commercialisé au niveau international sous formes comprimés et flacons de poudre pour préparation injectable (IV/ IM).

Le laboratoire a présenté une synthèse de pharmacovigilance avec les données des PSUR couvrant la période du 1^{er} juin 2003 au 31 août 2010. Le nombre de traitements vendus sur cette période est estimé à 11 093 000 pour les deux formes confondues.

⁷ Nicole LE. Pivmécillinam in the treatment of urinary tract infection. J Antimicrob Chemother. 2000;46 Suppl 1:35-9; discussion 63-5

⁸ Nicolle LE, Madsen KS, Debeek GO et al. Three days of pivmécillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. Scand J Infect Dis. 2002;34:487-492

Les effets indésirables rapportés (159 au total) au cours de cette période ne soulèvent pas d'alerte particulière en matière de pharmacovigilance. Les principaux effets indésirables rapportés ont été, selon la classification MedDRA :

- « Affections gastro-intestinales » (33/159), dont diarrhée (4 cas), vomissements (8) et nausées (7),
- « Affections de la peau et du tissu sous cutané » (32/159), dont urticaire (6), prurit généralisé (4) et rash (4),
- « Troubles généraux et anomalies du site d'administration » (15/159),
- « Investigations » (14/ 159),
- « Affections du système nerveux » (12/159).

L'expérience cumulative internationale a identifié un groupe d'événements de type neuropathie périphérique, avec des symptômes tels que paresthésies et troubles moteurs. Ce type d'effet fait l'objet d'un suivi, afin de vérifier s'il traduit ou non un possible nouveau signal pour le pivmécillinam.

Tolérance selon le RCP

- **« Rarement :**
 - Manifestations digestives : nausées, vomissements, diarrhées, candidose.
 - Eruptions cutanées maculo-papuleuses d'origine allergique ou non.
- **Très rarement et à forte posologie ou à long terme :**
 - élévation modérée et transitoire des transaminases et des phosphatases alcalines.
 - Irritation vaginale ».

09.3 Données d'utilisation/de prescription

En France, cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour figurer dans les panels de prescriptions (EPPM-IMS).

Les données de ventes (unités - boîte de 12 comprimés⁹) sur les cinq dernières années sont les suivantes :

2008	2009	2010	2011	2012 (estimé)
4 919	4 624	3 230	4 240	5 001

09.4 Résumé & discussion

Le pivmécillinam est un antibiotique de la classe des bêtalactamines et apparentés, actif contre la plupart des entérobactéries mais pas contre les bactéries à Gram +.

Des études cliniques récentes réalisées dans les pays nordiques (Suède, Danemark), ont montré son efficacité dans la cystite aiguë simple, avec plus de 90% d'éradication bactériologique précoce après 7 jours de traitement à la posologie de 200 mg x2/jour⁶. En revanche, lors de traitement plus court (3 jours) à une posologie plus élevée (400 mgx2/j, voire 400x3/j)^{5,6}, l'efficacité a été moins bonne, avec des pourcentages d'éradication bactériologique précoce variant de 69% à 84% selon les études. Ces résultats confirment ceux des études antérieures^{7,8} ayant montré qu'un traitement par pivmécillinam pendant 3 jours était moins efficace que pendant 7 jours ou qu'un traitement de 3 jours avec la norfloxacine (fluoroquinolone). Les auteurs recommandent par conséquent d'utiliser le pivmécillinam (200 mg x 2/j) en traitement de 7 jours.

Cependant, ces études réalisées dans les pays nordiques, leurs résultats ne peuvent être totalement transposables à la pratique clinique française en raison du niveau actuel de la résistance au pivmécillinam en France d'*E. coli*, principal germe rencontré dans les infections urinaires communautaires.

⁹ Données fournies par le laboratoire (sorties ville)

Les données de tolérance issues des études cliniques et les données de pharmacovigilance disponibles confirment la bonne tolérance du pivmécillinam.

Aucune étude :

- n'a comparé le pivmécillinam aux antibiotiques actuellement recommandés en France dans la prise en charge des infections urinaires.
- n'a évalué le pivmécillinam en cas de cystite aiguë compliquée, pyélonéphrite ou prostatite ; d'infections urinaires dues à des entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre élargie alors que des données *In vitro* montrent une bonne activité du pivmécillinam sur certains de ces germes.

09.5 Programme d'études

Sans objet

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

- Le pivmécillinam est une option possible en cas de cystite aiguë simple de la femme, compte tenu :

- de son efficacité démontrée dans cette situation clinique, avec un profil de tolérance satisfaisant,
- de son activité sur la plupart des entérobactéries, y compris sur certaines souches productrices de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE),
- de l'absence de résistance croisée avec les autres bêtalactamines,
- de la possibilité d'utilisation pendant la grossesse,
- de l'intérêt de limiter l'utilisation des fluoroquinolones et des sulfamides en raison du risque de développement de résistances.

Cependant, une moindre efficacité, surtout microbiologique, est décrite lorsqu'il est utilisé en traitement court de 3 jours. Par ailleurs, des incertitudes demeurent sur la posologie et la durée (de 6 à 8 jours dans la majorité des cas mais éventuellement de 3 à 4 jours dans les affections courantes non compliquées), optimales de traitement avec cet antibiotique ainsi que sur le niveau actuel de résistance d'*E. coli* au pivmécillinam en France.

- Le pivmécillinam n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de cystite aiguë compliquée, pyélonéphrite et prostatite aiguë, en l'absence de preuve d'efficacité dans ces types d'infections.

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

011.1 Service Médical Rendu

Les infections urinaires sont des pathologies très fréquentes, représentant le second site d'infection bactérienne après l'arbre respiratoire. Ces infections sont le plus souvent bénignes, mais elles peuvent en cas de localisation parenchymateuse (pyélonéphrites, prostatites) s'accompagner d'un sepsis sévère et engager le pronostic vital.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de SELEXID est moyen dans le traitement de la cystite aiguë simple de la femme. Dans les autres situations cliniques (cystite aiguë compliquée, pyélonéphrite et prostatite aiguë), son rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi.

Il s'agit d'un traitement de première intention en cas de cystite aiguë simple de la femme.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de leur fréquence, les infections urinaires, même si elles sont le plus souvent sans gravité, représentent un fardeau de santé publique modéré.

La prise en charge de ces infections ne représente pas un besoin de santé publique. Cependant, l'amélioration du bon usage des antibiotiques est l'un des axes du Plan antibiotiques 2007 – 2010 et disposer d'alternatives thérapeutiques dans la prise en charge des infections en ville comme à l'hôpital participe à cet objectif de santé publique.

Dans le cadre des infections urinaires compliquées, ainsi que des infections à germes résistants, notamment à entérobactérie BLSE, en l'absence de données dans cette indication, l'impact de SELEXID sur la morbi-mortalité n'est pas démontré et l'intérêt de santé publique ne peut être quantifié.

Dans la cystite aiguë simple de la femme, l'impact de SELEXID sur la morbidité est modéré. En l'absence de données, l'impact sur la qualité de vie n'est pas démontré.

De plus, la durée de traitement par rapport aux traitements courts disponibles dans cette indication pourrait avoir un impact négatif sur l'observance avec un risque de développement de résistance. Il n'y a pas d'impact attendu de SELEXID sur l'organisation des soins.

Par ailleurs, la transposabilité à la pratique française des données présentées est discutable, du fait notamment de l'ancienneté et de la localisation des études (pays nordiques), de l'absence de comparaison avec les antibiotiques actuellement recommandés en France, de l'incertitude quant à la posologie et à la durée de traitement optimale et du niveau actuel de résistance d'*E. coli* au pivmécillinam en France.

Aussi, SELEXID ne répond que partiellement au besoin thérapeutique mais représente une alternative dans cette indication.

En conclusion, dans les infections urinaires basses aiguës non compliquées de la femme jeune, SELEXID ne présente pas d'intérêt de santé publique.

En conséquence, en l'état actuel du dossier la Commission considère que le service médical rendu par SELEXID est :

- **Important uniquement en cas de cystite aiguë simple de la femme.**
- **Insuffisant pour une prise en charge par la collectivité au regard des alternatives thérapeutiques disponibles dans les autres infections urinaires : cystite aiguë compliquée, pyélonéphrite et prostatite aiguë.**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de l'absence d'étude comparative versus les alternatives actuellement utilisées en France dans le traitement des infections urinaires communautaires, la Commission considère que la spécialité SELEXID n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de la cystite aiguë simple de la femme.

011.3 Population cible

Les infections urinaires regroupent un ensemble hétérogène d'infections de l'arbre urinaire ou de ses annexes dont l'épidémiologie n'est pas bien connue.

L'incidence estimée³ varie de 4 à 6 millions de cas par an en France, la grande majorité étant des cystites. L'incidence est plus élevée chez la femme que chez l'homme.

En l'absence de donnée épidémiologique précise, le nombre de sujets susceptibles de recevoir SELEXID 200 mg est difficile à évaluer, mais il est vraisemblablement plus restreint, compte tenu du pourcentage assez faible de sujets éligibles pour ce traitement (patientes ayant une cystite aiguë simple de la femme à germes sensibles au pivmécillinam).

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des infections urinaires communautaires uniquement en cas de cystite aiguë simple de la femme.

Compte tenu de l'indication de l'AMM large de cet antibiotique (« *infections urinaires à germes sensibles au pivmécillinam* » sans distinction du caractère bas ou haut, simple ou compliqué), la Commission recommande une révision de l'AMM du pivmécillinam afin de mieux cibler la population susceptible de bénéficier de cet antibiotique et de clarifier la durée et posologie qui sont très hétérogènes en fonction des études. La Commission envisagera la révision de son avis selon les conclusions émises.

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

► Conditionnements

La posologie et la durée optimale de traitement doivent être clarifiées afin d'adapter le conditionnement aux conditions de prescription.