

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 octobre 2010

Renouvellement conjoint aux spécialités OFLOXACINE WINTHROP¹, inscrites pour une durée 5 ans à compter du 25 mai 2005 (JO du 1er juin 2005)

OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable
B/10 (CIP : 329 032-3)

MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé
B/2 (CIP : 339 124-8)

OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml, solution auriculaire en récipient unidose
B/20 (CIP : 339 863-5)

Laboratoires SANOFI AVENTIS FRANCE

Ofloxacin

Code ATC :

MONOFLOCET 200 mg et OFLOCET 200 mg : J01MA01

OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml : S02AA16

Liste I

Dates des AMM : 30/07/1986 (OFLOCET 200 mg) ; 28/06/1995 (MONOFLOCET) ; 21/11/1995 (OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml).

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

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

¹ La demande de réinscription concernant les génériques de MONOFLOCET dont l'exploitant est SANOFI-AVENTIS FRANCE est examinée par le CEPS uniquement.

Indications Thérapeutiques :

« OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'ofloxacin. 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 :

- au traitement des infections urinaires hautes et basses, compliquées ou non,
- au traitement de l'urétrite gonococcique et non gonococcique,
- au traitement des infections sévères dans les manifestations prostatiques,
- au traitement des infections gynécologiques hautes (cf. RCP : Précautions d'emploi),
- au traitement de relais des infections ostéoarticulaires,
- au traitement de la suppuration bronchique, en l'absence de toute atteinte parenchymateuse :
 - o chez le sujet à risque (éthylisme chronique, tabagisme, sujet de plus de 65 ans),
 - o chez le bronchitique chronique lors de poussées itératives,
- au traitement des infections ORL suivantes :
 - o sinusites chroniques,
 - o poussées de surinfection des otites chroniques (quelle que soit leur nature) et des cavités d'évidement,
 - o préparations pré-opératoires d'otites chroniques ostéitiques ou cholestéatomateuses.

➤ Elles sont réservées au SECTEUR HOSPITALIER et limitées chez l'adulte aux infections sévères à bacilles à Gram négatif et à staphylocoques définis comme sensibles dans leurs manifestations :

- septicémiques,
- respiratoires,
- O.R.L. chroniques,
- rénales et urinaires, y compris prostatiques,
- gynécologiques,
- osseuses et articulaires,
- cutanées,
- abdominales et hépatobiliaires.

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

Les streptocoques et pneumocoques n'étant que modérément sensibles à l'ofloxacin, le produit ne doit pas être prescrit en première intention lorsqu'un de ces germes est suspecté.

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.

L'emploi d'ofloxacin dans les infections graves, notamment bactériémiques à *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter*, est déconseillé.

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

MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'ofloxacin. 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 au traitement monodose de la cystite aiguë non compliquées de la femme de moins de 65 ans.

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

OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml, solution auriculaire

« Traitement local des otorrhées purulentes :

- sur aérateur transtympanique,
- sur cavité d'évidement,
- sur otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert.

Remarque : aucune étude n'a été menée dans l'otite externe.

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

Posologie : cf. RCP.

Données de prescriptions :

Selon les données IMS (cumul mobile novembre 2009) :

- OFLOCET® 200 mg, comprimé pelliculé sécable a fait l'objet de 270 000 prescriptions principalement dans le traitement des maladies de l'appareil urinaire (30,4 %), des maladies chroniques des voies respiratoires inférieures (12,6%), des maladies des organes génitaux de l'homme (7,8%) et des maladies de l'oreille moyenne (6,7%). Ces prescriptions sont effectuées essentiellement par les médecins généralistes (92,2%).

La durée moyenne de prescription d'OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable est de 9,3 jours et la posologie moyenne est de 2 comprimés par jour.

- MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé a fait l'objet de 50 000 prescriptions, principalement dans le traitement des cystites (64%). Ces prescriptions sont effectuées essentiellement par les médecins généralistes (94%).

- OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml, solution auriculaire a fait l'objet de 555 000 prescriptions. Elle est principalement prescrite dans les infections de l'oreille (90,8%, dont otite moyenne 54% et otite externe 24%). Ces prescriptions sont effectuées essentiellement par les médecins généralistes (69,9%), suivi des médecins ORL (22,9%). La durée moyenne de prescription est de 8,6 jours.

Actualisation des données cliniques

Le laboratoire a fourni une étude² qui a comparé l'efficacité et la tolérance d'une prise quotidienne de moxifloxacine (400 mg PO) versus la prise deux fois par jour d'ofloxacine (400 mg PO) et de métronidazole (500 mg PO) dans le traitement des infections pelviennes non compliquées. Les résultats ont montré que l'efficacité clinique et bactériologique de la moxifloxacine en prise unique était non inférieure à 2 prises quotidiennes d'ofloxacine et de métronidazole.

²Ross JDC, Cronjé HS, Paszkowski T et al. Moxifloxacin versus ofloxacin plus metronidazole in uncomplicated pelvic inflammatory disease: results of a multicentre, double blind, randomised trial. Sex Transm Infect 2006;82:446-451.

Cependant, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence. Le traitement des infections gynécologiques hautes³ associe d'emblée (après la réalisation des divers prélèvements bactériologiques) une association d'antibiotiques (céphalosporine de 2^{ème} ou 3^{ème} génération, doxycycline et le métronidazole) compte tenu de la relative fréquence des associations bactériologiques (*C. trachomatis*, *N.gonorrhoeae*, entérobactéries et anaérobies). Les fluoroquinolones ne sont plus recommandées d'emblée du fait de l'augmentation des résistances vis-à-vis des gonocoques.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques². 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^{4,5,6,7,8}. 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.

- MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé et OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml, solution auriculaire

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications et posologies de l'AMM.

- OFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé sécable

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans les indications de l'AMM, excepté dans l'indication du « traitement de l'urétrite gonococcique et non gonococcique » pour laquelle le SMR reste insuffisant :

- 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 et 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 pharyngée⁵.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M, excepté dans l'indication « traitement de l'urétrite gonococcique et non gonococcique ».

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

³ CMIT. Salpingites aiguës non tuberculeuses. In E. Pilly : Vivactis plus ed ; 2008 : pp 284-286.

⁴ 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

⁵ Afssaps. Mise au point sur le traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. Octobre 2008

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 Ross J, Judlin P, Nilas L. European guidelines for the management of pelvic inflammatory disease. International Journal of STD & AIDS 2007;18:662-666

⁸ Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Recommandations de pratique clinique. Infections ostéo-articulaires sur matériel. Mai 2009.

http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/inf-osseuse-court.pdf.