



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 MAI 2020

flucloxacilline
FLUCLOXACILLINE ARROW 1 g et 2 g, poudre pour solution injectable/pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les indications et aux posologies recommandées en France.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux deux autres pénicillines M (oxacilline et cloxacilline) déjà inscrites.

► Recommandations particulières

Compte tenu de l'absence d'harmonisation des posologies de la flucloxacilline avec celles des deux autres pénicillines M, la Commission recommande de se référer aux recommandations thérapeutiques émises pour l'oxacilline et la cloxacilline et que la prescription se fasse uniquement après consultation d'un médecin spécialisé en maladies infectieuses afin d'encadrer le bon usage.

La Commission rappelle que selon l'ANSM, la mise à disposition de cet antibiotique, en alternative à l'oxacilline et à la cloxacilline, a pour but de pallier les tensions d'approvisionnement des deux autres pénicillines M injectables (oxacilline et cloxacilline) qui peuvent survenir, notamment suite à des ruptures de stock récurrentes, malgré les différences de posologie et le profil tolérance hépatique.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités FLUCLOXACILLINE ARROW 1 g et 2 g, poudre pour solution injectable / pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

FLUCLOXACILLINE ARROW a obtenu une AMM décentralisée en août 2019. Le dossier clinique soumis pour cette obtention était essentiellement basé sur des données de littérature anciennes et ni l'efficacité ni la pharmacocinétique (PK) ou la pharmacodynamie (PD), n'avaient été actualisées dans le cadre de cette procédure.

Cette spécialité est un générique de la spécialité de référence *FLOXAPEN PO PARA SOLUÇÃO INJETAVEL* (flucoxacilline), enregistrée au Portugal depuis 1973, spécialité n'ayant pas d'AMM et n'étant pas commercialisée en France.

Il s'agit d'un antibiotique de la classe des pénicillines M à l'instar de l'oxacilline et de la cloxacilline dont des spécialités comme OXACILLINE PANPHARMA 1 g ou ORBENINE 1 g (cloxacilline) sont disponibles en France. Pour rappel, la Commission a octroyé à OXACILLINE PANPHARMA 1 g et ORBENINE 1 g (cloxacilline) un service médical rendu (SMR) important dans les indications de l'AMM.

Pour rappel, les pénicillines du groupe M disponibles en France (oxacilline et cloxacilline), ont fait l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'ANSM en 2011 qui a abouti aux décisions suivantes :

- retrait du marché des spécialités à base d'oxacilline orale et suppression du recours à la voie intramusculaire des spécialités à base d'oxacilline et de cloxacilline ;
- maintien de :
 - o la voie intraveineuse pour l'oxacilline et la cloxacilline mais avec révision de leur schéma posologique,
 - o la cloxacilline par voie orale mais uniquement dans le traitement des infections cutanées peu sévères dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles.

En effet, il avait été démontré que les recommandations posologiques exposaient à des sous-dosages avec risques d'échecs, notamment pour les infections potentiellement graves tout en favorisant l'antibiorésistance. Pour obtenir le niveau de concentration d'antibiotique requis pour être efficace dans le traitement des infections considérées, des augmentations posologiques étaient nécessaires. Compte tenu des spécificités pharmacocinétiques des spécialités disponibles et des contraintes liées aux voies d'administration, elles n'ont pas pu être possibles dans toutes les situations.

D'après l'ANSM, « cet antibiotique se justifie pour pallier les tensions en approvisionnement des deux autres pénicillines M injectables (oxacilline et cloxacilline) qui peuvent survenir, notamment suite à des ruptures de stock récurrentes.

Cependant, il est important de préciser que du fait de l'incertitude sur la dose et aussi parce que la flucloxacilline est la seule pénicilline M avec la voie intramusculaire (voie retirée en 2011 pour cloxacilline et oxacilline du fait de l'augmentation des posologies comme précisé ci-dessus), il a bien été mentionné dans le RCP dans la rubrique 4.2 qu'il convenait de se référer aux recommandations thérapeutiques et que la prescription devait se faire après consultation d'un médecin spécialisé en maladies infectieuses.

Aussi, la flucloxacilline injectable a un différentiel de risque par rapport aux deux autres pénicillines M existantes en termes d'hépatotoxicité, ce qui a conduit à la mention d'une mise en garde (« warning box ») dans le RCP. Afin de bien encadrer son recours par rapport aux autres pénicillines M, la flucloxacilline injectable est une spécialité de liste I et sa dispensation repose sur une prescription hospitalière (PH) contrairement aux autres pénicillines M qui sont sur liste I sans condition de prescription et de dispensation restreinte. »

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont causées par des micro-organismes sensibles à la flucloxacilline, notamment *Staphylococcus aureus* :

- Infections de la peau et des tissus mous : abcès, cellulite,
- Infections des voies respiratoires : abcès pulmonaire, pneumonie, bronchopneumonie,
- Infections ostéoarticulaires : arthrite, ostéomyélite,
- Endocardite.

Prophylaxie en chirurgie cardiovasculaire (prothèses valvulaires, prothèses aortiques) et en chirurgie orthopédique (arthroplastie, ostéosynthèse et arthrotomie) en raison du potentiel pathogène dominant des staphylocoques au cours de telles interventions chirurgicales. »

03 POSOLOGIE

Selon le RCP en vigueur, le schéma posologique est présenté en annexe compte-tenu de l'absence d'harmonisation des posologies de la flucloxacilline avec celles des deux autres pénicillines M disponibles en France (oxacilline et cloxacilline).

Le RCP mentionne tout de même que la posologie prescrite doit adhérer aux recommandations thérapeutiques et que la flucloxacilline doit être prescrite après consultation d'un médecin spécialisé dans la gestion des maladies infectieuses.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

04.1 Médicaments

Dans la mesure où la spécialité de référence de FLUCLOXACILLINE ARROW n'est pas disponible en France, les comparateurs cliniquement pertinents de FLUCLOXACILLINE ARROW sont les antibiotiques de la classe des pénicillines M.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
BRISTOPEN 1g/5mL IV (Oxacilline) <i>Laboratoires Delbert</i> Et générique	Oui	Chez l'adulte et l'enfant : - traitement curatif des infections dues à des staphylocoques sensibles : infections respiratoires, infections ORL, infections rénales, infections uro-génitales, infections neuro-méningées, infections ostéo-articulaires, endocardites, - traitement curatif infections cutanées dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles	RI 24/01/2018 (BRISTOPEN)	Important	Sans objet	Oui
ORBENINE IV (Cloxacilline) <i>Astellas Pharma</i> Et ses génériques	Oui	Chez l'adulte et chez l'enfant : - Traitement curatif des infections dues à des staphylocoques sensibles : infections respiratoires, infections ORL, infections rénales, infections uro-génitales, infections neuro-méningées, infections ostéo-articulaires, endocardites - Traitement curatif des infections cutanées dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles.	Inscription 19/02/2020 (générique CLOXACILLINE STRAGEN)	Important	ASMR V	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de FLUCLOXACILLINE ARROW 1 g et 2 g sont les médicaments cités dans le tableau.

05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni		
Allemagne	Oui	Toutes les indications de l'AMM
Pays-Bas		
Belgique	Oui	Toutes les indications de l'AMM
Espagne		
Italie	Oui	Toutes les indications de l'AMM
Etats-Unis		

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de FLUCLOXACILLINE ARROW repose les études cliniques issues des publications incluses dans le dossier bibliographique déposé pour l'octroi de l'AMM, complétées avec les autres références pertinentes évaluant l'efficacité de la flucloxacilline par voie parentérale. Ces études sont anciennes et non comparatives par rapport aux pénicillines M disponibles en France. Aussi elles ne seront pas décrites dans cet avis.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par FLUCLOXACILLINE ARROW 1 g et 2 g, poudre pour solution injectable / pour perfusion, est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies recommandées en France.

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux deux autres pénicillines M (oxacilline et cloxacilline) déjà inscrites.

08 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Compte-tenu de l'absence d'harmonisation des posologies de la flucloxacilline avec celles des deux autres pénicillines M, la Commission recommande de se référer aux recommandations thérapeutiques émises pour l'oxacilline et la cloxacilline et que la prescription se fasse uniquement après consultation d'un médecin spécialisé en maladies infectieuses afin d'encadrer le bon usage.

La Commission rappelle que selon l'ANSM, la mise à disposition de cet antibiotique, en alternative à l'oxacilline et à la cloxacilline, a pour but de pallier les tensions d'approvisionnement des deux autres pénicillines M injectables (oxacilline et cloxacilline) qui peuvent survenir, notamment suite à des ruptures de stock récurrentes, malgré les différences de posologie et le profil tolérance hépatique.

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 27 mai 2020
Présentations concernées	<u>FLUCLOXACILLINE ARROW 1 g, poudre pour solution injectable/pour perfusion</u> 10 flacons en verre (CIP : 34009 550 683 4 1) <u>FLUCLOXACILLINE ARROW 2 g, poudre pour solution injectable/pour perfusion</u> 10 flacons en verre (CIP : 34009 550 683 5 8)
Demandeur	ARROW GENERIQUES
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 29/08/2019 Date des rectificatifs et teneur : 19/09/2019 – corrections administratives.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Prescription hospitalière
Code ATC	J01CF05

ANNEXE : SCHEMA POSOLOGIQUE DE LA FLUCLOXACILLINE SELON LE RCP EN VIGUEUR

A noter que ce schéma posologique n'est pas totalement superposable à celui des pénicillines M actuellement disponibles en France (oxacilline et cloxacilline) d'où la recommandation de consultation d'un médecin spécialisé dans la gestion des maladies infectieuses.

« Adhésion aux recommandations thérapeutiques

La flucloxacilline doit être prescrite après consultation auprès de médecins spécialisés dans la gestion des maladies infectieuses.

Adultes et adolescents de plus de 12 ans

La posologie journalière totale est de 1 g à 3 g en trois ou quatre doses, par injection intraveineuse ou intramusculaire.

En cas d'infections menaçant le pronostic vital, la posologie nécessaire peut être de 4 g et plus chaque jour, en 3 ou 4 doses égales (de 20 à 30 minutes).

La dose maximale de 12 g par jour ne doit pas être dépassée.

Staphylococcus aureus sensible à la méticilline. Endocardite : 2 g de flucloxacilline toutes les 6 h, jusqu'à 2 g toutes les 4 h chez les patients pesant plus de 85 kg.

En prophylaxie chirurgicale : 2 g par voie intraveineuse (bolus ou perfusion) lors de l'induction de l'anesthésie, à répéter toutes les 6 h pendant 24 h en cas de chirurgie vasculaire et orthopédique, et pendant 48 h en cas de chirurgie cardiaque ou coronaire.

Aucune injection en bolus unique ou perfusion ne doit dépasser 2 g.

Population pédiatrique

Enfants de moins de 12 ans

La dose est de 25 à 50 mg/kg/24 heures en trois ou quatre doses égales, par injection intramusculaire ou intraveineuse.

En cas d'infections graves : jusqu'à 100 mg/kg/24 heures en trois ou quatre doses.

Aucune injection en bolus unique ou perfusion ne doit dépasser 33 mg/kg.

Staphylococcus aureus sensible à la méticilline. Endocardite : 200 mg/kg/24h en 3 à 4 doses égales.

Les enfants âgés de 10 à 12 ans reçoivent généralement une dose quotidienne de 1,5 g à 2 g et les enfants de 6 à 10 ans, de 0,75 g à 1,5 g, répartis en trois à quatre doses égales.

Prématurés, nouveau-nés, enfants allaités et enfants en bas âge

La flucloxacilline doit être administrée aux enfants prématurés et nouveau-nés uniquement après évaluation de la balance bénéfice/risque à cause d'un déclenchement possible d'ictère nucléaire (voir rubrique 4.4).

Les nouveau-nés et prématurés reçoivent généralement une posologie de 40 à 50 mg/kg de poids corporel par jour, divisée en 3 ou 4 doses égales. Une augmentation de la dose quotidienne à un maximum de 100 mg/kg de poids corporel peut être possible.

Troubles de la fonction rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'élimination de la flucloxacilline est ralentie. En cas d'insuffisance rénale aiguë (clairance de la créatinine < 10 mL/min), une réduction de la dose ou un intervalle d'administration plus long doivent être envisagés. La dose maximale recommandée chez l'adulte est de 1 g toutes les 8 à 12 heures. Chez les patients anuriques, la posologie maximale est de 1 g toutes les 12 heures.

La flucloxacilline n'est pas éliminée par dialyse ; aucune dose supplémentaire ne doit donc être administrée pendant ou en fin de dialyse.

Troubles de la fonction hépatique

Aucune réduction de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant un trouble de la fonction hépatique. »