

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 mars 2013

APROKAM 50 mg, poudre pour solution injectable

B/1 flacon de poudre (CIP : 34009 224 104 4 9)

B/10 flacons de poudre (CIP : 34009 582 956 5 2)

B/20 flacons de poudre (CIP : 34009 582 957 1 3)

Laboratoire THEA

DCI	céfuroxime
Code ATC (2012)	S01AA27 (antibiotique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Antibioprophylaxie des endophtalmies post-opératoires après une chirurgie de la cataracte. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens, incluant celles sur l'antibioprophylaxie en chirurgie oculaire. »

SMR	SMR important
ASMR	APROKAM 50 mg, poudre pour solution injectable, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la stratégie habituelle de prévention des endophtalmies post-opératoires liées à la chirurgie de la cataracte.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de première intention dans la prévention des endophtalmies post-opératoires après chirurgie de la cataracte.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	26 septembre 2012 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie

Classification ATC	2012 S S01 S01A S01AA S01AA27	Organes sensoriels Médicaments ophtalmologiques Anti-infectieux Antibiotiques céfuroxime
--------------------	--	--

02 CONTEXTE

APROKAM est un médicament à base de céfuroxime (céphalosporine de 2^{ème} generation) administré en dose unique dans la chambre antérieure de l'œil (voie intra-camérulaire), indiqué dans la prévention des endophtalmies pouvant survenir consécutivement à une chirurgie de la cataracte.

Bien que la céfuroxime soit utilisée depuis de nombreuses années dans la prévention des endophtalmies post-opératoires, et recommandée par l'Afssaps depuis 2011 pour l'«Antibiorophylaxie en chirurgie oculaire», APROKAM est la première spécialité ayant une AMM dans cette indication.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« Antibioprophylaxie des endophtalmies post-opératoires après une chirurgie de la cataracte.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens, incluant celles sur l'antibioprophylaxie en chirurgie oculaire. »

04 POSOLOGIE

« Voie intra-camérulaire. Un flacon pour un usage unique seulement.

Adultes :

La posologie recommandée est de 0,1 ml de solution reconstituée, c'est-à-dire de 1 mg de céfuroxime.

NE PAS INJECTER UNE DOSE SUPERIEURE A CELLE RECOMMANDEE.

Population pédiatrique :

La posologie optimale et la sécurité d'emploi d'APROKAM n'ont pas été établies pour la population pédiatrique.

Sujets âgés :

L'adaptation posologique n'est pas nécessaire.

Insuffisants rénaux et hépatiques :

Considérant la faible dose et le passage systémique négligeable de céfuroxime attendu après utilisation d'APROKAM, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Mode d'administration

APROKAM doit être administré après reconstitution, par injection intra-oculaire dans la chambre antérieure de l'œil (voie intra-caméculaire), par un chirurgien ophtalmologiste, dans les conditions d'asepsie recommandées pour la chirurgie de la cataracte.

Après reconstitution, APROKAM doit être contrôlé visuellement afin de rechercher la présence de particules ou d'une coloration anormale avant administration.

Injecter lentement 0,1 ml de solution reconstituée dans la chambre antérieure de l'œil en fin de chirurgie de la cataracte.

Pour les instructions concernant la reconstitution d'APROKAM avant l'administration, voir rubrique 6.6 – annexe 1 du RCP. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de l'Afssaps de 2011 sur l'«Antibioprophylaxie en chirurgie oculaire» :

« L'infection post-opératoire est rare en ophtalmologie. L'infection la plus grave est l'endophtalmie, dont les conséquences peuvent être dramatiques (perte de l'oeil). Pour la chirurgie de la cataracte, qui est la plus fréquente (500 000 patients par an en France), le risque d'endophtalmie post-opératoire en l'absence d'antibioprophylaxie varie selon les études de 0,2 % à 0,38 %. [...]

L'antibioprophylaxie a pour but de prévenir l'infection post-opératoire, en faisant en sorte qu'un antibiotique adapté aux micro-organismes responsables d'endophtalmies se trouve à concentration efficace dans le foyer opératoire, afin d'éliminer les bactéries qui auraient pu y pénétrer. [...]

Envisager une antibioprophylaxie ne doit pas faire oublier que la prévention des infections nosocomiales passe avant tout par des mesures d'hygiène et de l'asepsie, qui n'entrent pas dans le cadre de ces recommandations, et qui comprennent :

- le dépistage des patients infectés avant chirurgie ;
- la désinfection du site opératoire et des zones péri-oculaires ;
- les mesures d'hygiène du bloc opératoire concernant le personnel, le matériel et l'environnement (air, circuits, surfaces). [...]

L'antibioprophylaxie a pour principe de n'utiliser qu'un seul antibiotique. [...]

Chirurgie de la cataracte :

La stratégie proposée dans la chirurgie de la cataracte est motivée, non seulement par le respect du bon usage des antibactériens eu égard à la sécurité d'emploi des fluoroquinolones, mais également par le respect des contre-indications aux céphalosporines.

Sur la base d'un essai publié dans la chirurgie de la cataracte, dont les résultats sont confortés par l'expérience de différentes équipes, il est recommandé d'injecter dans la chambre antérieure du

céfuroxime (1 mg / 0,1 ml) en fin d'intervention, en l'absence de contre-indication à l'administration de céphalosporines (**Grade B**). Il est inutile d'y associer un antibiotique per os.

Avant l'intervention, le chirurgien doit s'assurer dans le dossier du patient et/ou lors de la visite préopératoire, qu'il n'y a pas d'allergie connue aux céphalosporines (antécédents de choc anaphylactique, bronchospasme, œdème facial ou laryngé, éruption cutanée survenus dans les 48 heures suivant l'injection). Les allergies aux céphalosporines avec signes de gravité sont rares (< 0,02%). Le risque est encore plus faible avec les céphalosporines de 2^{ème} génération.

En cas de contre-indication à l'administration de céphalosporines, une prise de lévofloxacine par voie orale, respectivement 500 mg [16 à 12 h] la veille et 500 mg le jour même [4 à 2 h] avant l'intervention, est recommandée chez les patients à risque.

En cas de rupture capsulaire, il n'y a pas de donnée sur l'innocuité et l'efficacité de l'injection intra-camérulaire d'antibiotique. Si le patient n'a pas reçu d'antibiotique par voie générale en préopératoire, une antibioprofylaxie IV peut être prescrite, si le chirurgien l'estime nécessaire en fonction des circonstances opératoires (**Accord professionnel**). Pour des raisons pharmacocinétiques, la lévofloxacine représente le meilleur compromis dans cette situation (**Accord professionnel**). »

A la date de ces recommandations, aucune spécialité à base de céfuroxime, n'avait une AMM dans la prévention des endophtalmies post-opératoires après chirurgie de la cataracte.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

APROKAM est le seul antibiotique ayant une AMM dans la prévention des endophtalmies post-chirurgie de la cataracte. Dans la pratique, la céfuroxime en injection intra-camérulaire est déjà utilisée hors AMM dans cette indication.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

APROKAM n'a pas de comparateur pertinent.

07 INFORMATIONS INTERNATIONALES SUR LE MEDICAMENTS

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne, Autriche, Finlande, Pologne, Royaume-Uni	OUI	
Belgique, Bulgarie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Espagne, Grèce, Islande, Irlande, Italie, Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Portugal, Roumanie, République slovaque, Slovénie, Suède	NON	Antibioprofylaxie des endophtalmies post-opératoires après chirurgie de la cataracte.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Les données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande sont issues de la littérature :

- une étude d'efficacité de l'ESCRS¹ (2007)² versus placebo et en association ou non à la lévofloxacine en périopératoire
- une étude rétrospective à partir du registre national suédois des cataractes (Behndig, 2011³)
- une étude rétrospective française (Barreau, 2012⁴)

Etude de l'ESCRS :

L'objectif de cette étude était d'identifier les facteurs de risque et de décrire les effets de l'antibioprophylaxie sur l'incidence des endophtalmies post-opératoires dans une population de 16 211 patients (population ITT) opérés de la cataracte par phacoémulsification avec implantation d'une lentille intraoculaire. Cette étude a été réalisée dans 9 pays européens regroupant 24 centres.

Cette étude randomisée, en aveugle partiel, a comparé 4 stratégies de traitement préventif :

Groupe A (n = 4054)	Groupe B (n = 4056)	Groupe C (n = 4049)	Groupe D (n = 4052)
Pas de céfuroxime	Céfuroxime intracaméculaire	Pas de céfuroxime	Céfuroxime intracaméculaire
Placebo de lévofloxacine	Placebo de lévofloxacine	Lévofloxacine en périopératoire	Lévofloxacine en périopératoire

La céfuroxime a été administrée à la dose de 1 mg dans la chambre antérieure de l'œil à la fin de la chirurgie.

La lévofloxacine 0,5 % a été administrée à la posologie d'une goutte 1 heure avant la chirurgie, d'une goutte 30 min avant la chirurgie et 3 gouttes à 5 min d'intervalle immédiatement après la chirurgie.

Tous les patients ont reçu des gouttes de povidone iodée 5 % dans le cul de sac conjonctival et sur la cornée au minimum 3 minutes avant chirurgie.

Les patients randomisés ont été revus au moins une fois après l'intervention, entre 3 et 6 semaines après celle-ci. Les centres participants devaient signaler les cas d'endophtalmies, y compris celles survenant jusqu'à 6 mois après l'intervention.

Un diagnostic d'endophtalmie suspectée était fait sur la base de signes cliniques de douleur et de perte de la vision, puis la recherche de l'origine infectieuse de ces symptômes était faite à l'aide de différents tests microbiologiques.

L'analyse a porté sur le nombre d'endophtalmies suspectées et sur le nombre de cas infectieux avérés.

¹ *European Society of Cataract & Refractive Surgeons Endophthalmitis Study*

² ESCRS. "Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors". *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33:978-988.

³ Behndig A, Montan P, Stenevi U, Kugelberg M, Lundström M. One million cataract surgeries: Swedish National Cataract Register 1992-2009. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Aug; 37(8):1539-45.

⁴ Germain Barreau, MD, Marcelle Mounier, MD, Benoît Marin, MD, Jean-Paul Adenis, MD, Pierre-Yves Robert, MD, PhD. Intracameral cefuroxime injection at the end of cataract surgery to reduce the incidence of endophthalmitis: French study. *Cataract Refract Surg* 2012; 38:1370-1375

Aucun détail n'est donné dans la publication sur le protocole de l'étude en termes de calcul des effectifs, d'hypothèses statistiques, de méthode de randomisation ou d'analyse des résultats.

Sur l'ensemble de la population de l'étude (ITT), 29 cas d'endophtalmies suspectées a été rapporté, dont 20 cas étaient d'origine infectieuse avérée, répartis entre les groupes de la façon suivante :

	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe D
	Pas de céfuroxime	Céfuroxime intracaméculaire	Pas de céfuroxime	Céfuroxime intracaméculaire
	Placebo de lévofloxacine	Placebo de lévofloxacine	Lévofloxacine en périopératoire	Lévofloxacine en périopératoire
Population ITT	4054	4056	4049	4052
Nombre d'endophtalmies rapportées/incidence	14 0,345%	3 0,074%	10 0,247%	2 0,049%
Cas avéré d'endophtalmie infectieuse/incidence	10 0,247%	2 0,049%	7 0,173%	1 0,025%

L'incidence des endophtalmies apparaît plus faible dans les deux groupes traités par céfuroxime en association avec la lévofloxacine (0,025 %) ou non associée à la lévofloxacine (0,049 %). Aucune analyse statistique n'a été faite pour comparer les groupes.

Etude rétrospective suédoise (Behndig, 2011) :

Cette étude a été réalisée à partir du registre national suédois des cataractes. Les données concernant la survenue des endophtalmies post-opératoires ont été recueillies depuis 1998. Les résultats ont montré une diminution de l'incidence des endophtalmies (avec diagnostic confirmé) après la mise en place en 2002 des mesures préventives par injection intra-caméculaire de céfuroxime en post-opératoire de 0,106 % à 0,020 % en 2010.

Etude rétrospective française (Barreau, 2012) :

Les données de 5 515 patients opérés de la cataracte entre avril 2003 et juin 2008 ont été analysés.

Les injections intra-caméculaires de céfuroxime ont débuté en 2006. Sur la totalité des patients analysés, 2289 ont reçu de la céfuroxime et 2826 n'en ont pas reçu.

L'incidence des endophtalmies (confirmées microbiologiquement ou non) survenues 8 jours et 1 mois suivant la chirurgie de la cataracte a été déterminée. Celle-ci a été plus faible dans le groupe ayant reçu une antibioprophylaxie par céfuroxime (1 cas soit une incidence de 0,044 %) que dans le groupe n'en ayant pas reçu (35 cas soit une incidence de 1,238 %) ($p < 0,0001$). Le diagnostic a été confirmé microbiologiquement dans la moitié des cas.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Selon le RCP, seuls de rares cas de réactions anaphylactiques ($< 1/10.000$) ont été observés lors d'injections intra-caméculaires de céfuroxime.

Des précautions particulières doivent être prises chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques aux pénicillines ou aux autres bêta-lactamines

Chez les patients à risque d'infections dues à des souches résistantes, comme chez les patients ayant eu une infection ou une colonisation par un SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline), un autre traitement antibiotique prophylactique doit être envisagé.

Aucune toxicité endothéliale cornéenne n'a été rapportée à la concentration recommandée, néanmoins, ce risque ne peut être exclu et durant la surveillance post-opératoire, les médecins doivent garder à l'esprit ce risque potentiel.

08.3 Résumé & discussion

La céfuroxime en injection intra-caméculaire dans la prévention des endophtalmies post chirurgie de la cataracte a été évaluée dans une étude comparative et deux études observationnelles,

Une étude randomisée, réalisée par l'ESCRS sur une population de 16.211 patients opérés de la cataracte par phacoémulsification avec implantation d'une lentille intra-oculaire a comparé quatre stratégies de traitement:

- céfuroxime (1 mg en fin d'opération) + lévofloxacine 0,5 % en périopératoire (1 goutte 60 min et 30 min avant la chirurgie, puis 3 gouttes en fin d'opération)
- lévofloxacine 0,5 % en périopératoire (1 goutte 60 min et 30 min avant la chirurgie, puis 3 gouttes en fin d'opération)
- céfuroxime (1 mg en fin d'opération) + placebo de lévofloxacine (1 goutte 60 min et 30 min avant la chirurgie, puis 3 gouttes en fin d'opération)
- placebo de lévofloxacine

Seule l'administration de la lévofloxacine était en aveugle.

Tous les patients ont reçu des gouttes de povidone iodée 5 % avant chirurgie.

Le protocole de l'étude est décrit de façon très incomplète dans la publication et aucune analyse statistique des comparaisons entre les groupes n'a été faite, toutefois, les résultats suggèrent que l'incidence des cas avérés d'endophtalmie a été plus faible dans les deux groupes traités par céfuroxime associée (0,025 %) ou non à la lévofloxacine (0,049 %), que dans les groupes traités par lévofloxacine seule (0,173 %) ou sans antibioprophylaxie (0,247 %)

Deux études observationnelles, ont été réalisées l'une à partir du registre national suédois des cataractes qui a inclus les cas d'endophtalmie recueillis depuis 1998 et l'autre chez 5.515 patients français opérés pour cataracte entre avril 2003 et juin 2008.

Dans ces deux études, il a été observé une diminution de l'incidence des endophtalmies post-opératoires après la mise en place des mesures prophylactiques incluant l'injection intra-caméculaire de céfuroxime (en 2002 en Suède, en 2006 en France) :

- dans l'étude suédoise 0,10 % avant 2002 à 0,020 % en 2010
- dans l'étude française 1,238 % avant 2006 à 0,044 %.

De rares réactions anaphylactiques (1/10.000) ont été observées lors de l'administration de céfuroxime par voie intra-caméculaire. Ce risque impose des précautions d'emploi chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques aux pénicillines ou aux autres bêta-lactamines.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

APROKAM est un médicament de première intention dans la prévention des endophtalmies post-opératoires après chirurgie de la cataracte.

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

010.1 Service Médical Rendu

▀ L'endophtalmie est une complication post-opératoire de chirurgie la cataracte nécessitant une prise en charge hospitalière d'urgence. Elle est souvent de mauvais pronostic pouvant entraîner une déficience visuelle voire nécessiter une énucléation.

▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive.

▀ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.

▀ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ayant une AMM validée dans cette indication.

▀ Cette spécialité est un traitement de première intention.

▀ Intérêt de santé publique :

L'endophtalmie est une complication post-opératoire grave - nécessitant une prise en charge hospitalière d'urgence - mais rare de la chirurgie la cataracte. Son fardeau est donc faible.

La prévention des infections associées aux soins est un besoin de santé publique, intégré dans le Plan Stratégique National 2009 – 2013 du même nom.

Au vu des données publiées, en particulier de l'étude de l'ESCRS (2007) versus placebo, et en association ou non à la lévofloxacine en périopératoire, l'impact d'une injection intracamérale préventive de cefuroxime sur la morbidité est modéré.

En l'absence de données sur ces critères, l'impact sur la qualité de vie des patients traités et l'impact sur l'organisation des soins ne sont pas quantifiables.

La transposabilité des données à la pratique courante est acceptable.

La spécialité APROKAM participe donc à répondre, de manière partielle, au besoin de santé publique, au même titre que les autres mesures d'hygiène et d'asepsie du site et du bloc opératoires.

Au total, il est attendu un intérêt de santé publique pour APROKAM en prévention des endophtalmies post-opératoires après chirurgie de la cataracte. Cet intérêt est faible.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par APROKAM 50 mg, poudre pour solution injectable, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'antibioprophylaxie des endophtalmies post-opératoires après une chirurgie de la cataracte et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

APROKAM 50 mg, poudre pour solution injectable, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la stratégie habituelle de prévention des endophtalmies post-opératoires liées à la chirurgie de la cataracte.

010.3 Population cible

En 2011, le PMSI a recensé 703 831 interventions de la cataracte en France. Ce nombre augmente chaque année et peut être estimé à 738 000 yeux en 2012.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

La commission de la Transparence regrette que le conditionnement d'APROKAM 50 mg/5 mL ne soit pas adapté à l'administration par la voie intra-caméculaire de la dose préconisée de 1 mg/0,1 mL. Ce conditionnement engendre non seulement la perte de 49 mg de principe actif, mais fait également courir le risque de l'administration d'un volume supérieur à celui préconisé. Cependant, le laboratoire précise que la quantité de 50 mg de céfuroxime par flacon n'a pu être diminuée à cause de contraintes techniques et de faisabilité industrielle.

L'utilisation de céfuroxime dans cette indication était déjà pratiquée hors AMM avec préparation de seringues pré-remplies contenant la dose exacte à injecter, réalisée par les pharmacies à usage intérieur (PUI) des hôpitaux ou cliniques, à partir des spécialités de céfuroxime injectable.

Le flacon d'APROKAM est à usage unique seulement, et la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement après préparation ; la solution restante doit être jetée et ne doit pas être utilisée ultérieurement en raison de risques de dégradation rapide de ses constituants.

Le conditionnement d'APROKAM 50 mg/mL ne doit pas inciter les hôpitaux à centraliser au sein des PUI la préparation de seringues contenant la dose à administrer à partir d'APROKAM en raison de l'incertitude sur le délai d'utilisation de ces seringues une fois remplies. Il existe, en effet, une augmentation rapide de la teneur en impuretés du produit reconstitué, dès la première heure.