

AVIS DE LA COMMISSION

15 mai 2002

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 3 ans par avis de réinscription du 19 juillet 1999 (JO du 14 octobre 1999)

ROCEPHINE 500 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IM)
(B/1)

ROCEPHINE 500 mg/5 ml, poudre et solution pour solution injectable (IV)
(B/1)

ROCEPHINE 1 g/3,5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IM)
(B/1)

ROCEPHINE 1 g/10 ml, poudre et solution pour solution injectable (IV)
(B/1)

PRODUITS ROCHE

ceftriaxone

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 1984, EIT 7 septembre 2000

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ceftriaxone

1.2. Indication(s)

En pratique hospitalière

- Infections sévères dues aux germes sensibles à la ceftriaxone, y compris les méningites à l'exclusion de celles à *Listeria monocytogenes*.
- Maladie de Lyme disséminée lors de :
 - . la phase précoce avec méningite (stade secondaire),
 - . la phase tardive avec manifestations systémiques neurologiques et articulaires (stade tertiaire),

Indication supplémentaire pour les dosages à 1g

- Prophylaxie des infections au cours des résections transurétrales de la prostate.

En pratique de ville:

Les indications sont limitées :

- à la poursuite de traitements débutés à l'hôpital,
- aux infections respiratoires basses, dans les formes sévères, en particulier chez les sujets à risques (vieillard, alcoolique, immunodéprimé, tabagique et insuffisant respiratoire...), notamment:
 - . pneumopathies bactériennes (pneumocoque, présumées à bacilles Gram négatif)
 - . poussées aiguës de bronchite chronique, généralement en deuxième intention.
- aux infections urinaires sévères et/ou germes résistants:
 - . Pyélonéphrites aiguës,
 - . Infections urinaires basses associées à un syndrome septique,
 - . Poussées aiguës de prostatites chroniques.Il est nécessaire que le diagnostic soit porté avec certitude et de s'assurer de l'absence de nécessité d'un traitement chirurgical.
- à l'antibiothérapie d'urgence avant hospitalisation en cas de suspicion clinique de purpura fulminans, c'est-à-dire devant un état fébrile associé à un purpura comportant au moins un élément nécrotique ou échymotique, et ce quel que soit l'état hémodynamique du patient (**en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence**).

Indications supplémentaires pour les formes IM

- certaines otites moyennes aiguës de l'enfant et du nourrisson, en cas d'échec ou d'impossibilité d'assurer un traitement par voie orale, c'est-à-dire:

a) en cas d'échec d'un traitement conventionnel probabiliste préalable de 72 heures, défini par la persistance, la réapparition ou l'aggravation de la symptomatologie ou encore l'apparition d'une otorrhée; cette situation nécessite une documentation bactériologique par paracentèse ou prélèvement de l'otorrhée.

ou

b) exceptionnellement, chez les nourrissons de moins de 30 mois, le traitement de l'otite moyenne aiguë par la ceftriaxone est envisageable en première intention en alternative aux traitements oraux, en cas d'impossibilité d'assurer un traitement adapté par voie orale, tout particulièrement en cas d'otite moyenne aiguë suspectée d'être due au pneumocoque dans les régions à forte prévalence de résistance du pneumocoque à la pénicilline.

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

1.3. Posologie

Adultes

1g par jour en une seule injection pouvant être porté à 2 g/jour en 1 seule injection, selon la sévérité de l'infection et le poids du patient.

. Maladie de Lyme : 2 g par jour en une injection.

La durée du traitement est habituellement de 14 jours, pouvant être portée à 21 jours dans les formes sévères ou tardives.

. Prophylaxie des infections au cours des résections endoscopiques de la prostate : 1 g à l'induction anesthésique (voie IV ou IM)

. Suspicion clinique de purpura fulminans :

première dose à administrer si possible par voie intra-veineuse, sinon par voie intra-musculaire : 50 à 100 mg/kg sans dépasser 1 g.

Enfants et nourrissons

50 mg/kg/jour en une seule injection.

. Maladie de Lyme : 50 à 100 mg/kg/j en une injection.

La durée du traitement est habituellement de 14 jours, pouvant être portée à 21 jours dans les formes sévères ou tardives.

. Dans les cas de méningites, la posologie peut varier de 50 à 100 mg/kg/jour en une seule injection; la posologie de 100 mg/kg n'étant justifiée que comme traitement d'attaque. Toutefois, chez le tout jeune nourrisson âgé de 3 à 12 mois, un rythme d'une injection toutes les 12 heures peut être retenu, en raison d'une demi-vie plasmatique plus brève.

- . Otitites moyennes aiguës: seulement avec ROCEPHINE IM
- en cas d'échec thérapeutique : 50 mg/kg/jour pendant trois jours.
- en alternative aux traitements oraux: 50 mg/kg en une injection unique.

. Suspicion clinique de purpura fulminans :
première dose à administrer si possible par voie intra-veineuse, sinon par voie intra-musculaire : 50 à 100 mg/kg sans dépasser 1 g.

Nouveaux-nés

50 mg/kg/jour en une seule injection, quelque soit l'indication.

Patients âgés

Il n'y a pas lieu de modifier les posologies recommandées pour l'adulte lorsqu'il s'agit de patients âgés.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 23 avril 1988

Avis favorable à l'inscription de ROCEPHINE 500 mg IV et IM, 1g IV et IM.

La Commission avait néanmoins souhaité que la prescription de cet antibiotique soit limitée aux 3 axes suivants:

- alternative à l'hospitalisation dans les infections sévères, notamment broncho-pulmonaires, urinaires hautes et des voies biliaires
- traitement relais à la sortie précoce de l'hôpital, principalement traitement des endocardites à streptocoques non compliquées; ostéites à streptocoques, etc....
- terrains particuliers: chez les immunodéprimés, les cancéreux, les dialysés en cas de complications péritonéales.

Le produit de comparaison retenu par la Commission avait été AUGMENTIN injectable IV inscrit sous les dosages 500 mg/50 mg (enfants et nourrissons) 1 g/200 mg (adultes).

Avis de la Commission de avril 1992 :

Première réinscription

La Commission souligne l'écart considérable entre les prévisions de vente en ville (110 kg) et les réalisations (1120 kg en 1990; 2350 kg en 1991).

Le directeur de la sécurité sociale considère qu'il y a eu banalisation de l'emploi de ces spécialités qui étaient destinés uniquement au traitement d'affections sévères survenant chez des sujets à risque ou sur des terrains particuliers.

La commission demande la mise en place de nouvelles études qui permettraient de vérifier le bien fondé des larges prescriptions de ROCEPHINE et de situer l'intérêt par rapport à d'autres alternatives thérapeutiques.

Avis de la Commission de Novembre 1995 :

Deuxième réinscription et extension d'indications thérapeutiques pour le dosage 1 g en pratique hospitalière dans la prophylaxie des resections endoscopiques de prostate.

2 études ont été déposées pour répondre aux questions de la commission :

- Enquête Acaisses®, entre octobre 1994 et février 1995
- Enquête Apostale®

La commission souligne l'intérêt des études réalisées. Elle regrette que la prescription des autres antibiotiques injectables n'ait pu être étudiée lors de cette étude et que le bien-fondé de la prescription des autres antibiotiques injectables n'ait pu être comparé à celui de la Rocephine lors de l'étude postale.

Elle estime que la fréquence des prescriptions inappropriées devrait être de l'ordre de 20 % (+/-10%).

En l'absence de données épidémiologiques permettant de définir un volume médicalement justifié, la commission estime que ce volume n'est pas incompatible avec les indications thérapeutiques mentionnées à l'AMM ni avec le respect du bon usage de ce médicament qui a un rapport bénéfice/risque satisfaisant et une certaine facilité d'utilisation pour un antibiotique injectable.

Avis de la Commission de 5 Novembre 1997 :

Complément de gamme avec une présentation adaptée à la posologie des enfants et des nourrissons et une nouvelle indication dans **l'otite moyenne aiguë (ROCEPHINE 500 mg/2ml et 1g/4ml enfants et nourrissons).**

ASMR III:

- en terme d'efficacité devant l'échec d'un premier traitement thérapeutique
- et en terme de tolérance et d'observance en première intention par rapport à l'association amoxicilline/acide clavulanique.

Avis de la Commission de 19 novembre 1997 :

Extension d'indication : maladie de Lyme disséminée (obtenue le 9 février 1996).

ASMR III par rapport aux amoxicillines.

Avis de la Commission de 21 octobre 1998 :

Cessation de commercialisation entraînant le **radiation** sécurité sociale et collectivités de **ROCEPHINE Enfants et Nourrissons 500 mg/2 ml et 1g/4ml** car:

- la lidocaïne n'est plus contre-indiquée chez les enfants <30 mois
- intégration dans le libellé d'AMM de l'indication otite, accordée le 24/07/97 qui était jusqu'alors réservé aux présentations ROCEPHINE Enfant et Nourrisson ne contenant pas de lidocaïne.

Avis de la Commission de 19 mai 1999

Conditions réelles d'utilisation

D'après l'évolution observée de 1995 à 1998 concernant la ROCEPHINE, on note:

- une constante augmentation des **quantités** (exprimées en kg hors forme enfant et nourrisson) vendues **en ville (+ 16%** entre 1995 et 1998)
- une constante augmentation des **quantités** (exprimées en kg hors forme enfant et nourrisson) vendues **à l'hôpital (+ 48%** entre 1995 et 1998)
- une diminution du **nombre des prescriptions** faites en médecine libérale : - **12,9%** (source DOREMA) avec:
 - 427 000 prescriptions (cumul mobile automne 1995)
 - 372 000 prescriptions (cumul mobile automne 1998)
- une augmentation du nombre de journées de traitement (de 900 000) sur la même période tous dosages confondus.
- une durée de traitement et une posologie moyenne restant constantes.

Cette divergence croissante entre les ventes et les prescriptions de ville pourrait s'expliquer par une forte progression des prescriptions initiées à l'hôpital et donnant lieu à la délivrance en ville.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

J	:	Antiinfectieux généraux à usage systémique
01	:	Antibactériens à usage systémique
D	:	Autres bêtalactamines
A	:	Céphalosporines et apparentés
13	:	ceftriaxone

3.2. Médicaments à même visée thérapeutique

ROCEPHINE est la seule céphalosporine de troisième génération injectable disponible en ville, mais il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune étude susceptible de modifier l'avis de la Commission.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

D'après le panel DOREMA octobre 2001, ROCEPHINE est prescrite à:

- 68% dans les infections broncho-pulmonaires

- 11% dans les infections urinaires
- 12% dans les infections ORL
- 9% dans d'autres

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

En pratique de ville : Les indications sont limitées :

- Aux infections respiratoires basses.
- A la poursuite de traitements débutés à l'hôpital.
- Aux infections urinaires sévères et (ou) à germes résistants : poussées aiguës de prostatites chroniques.

L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important

Cette spécialité est un médicament de première intention

Il existe des alternatives thérapeutiques

- Aux infections urinaires sévères et (ou) à germes résistants : pyélonéphrites aiguës.
- Infections urinaires basses associées à un syndrome septique.

L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention

Il existe des alternatives thérapeutiques

Indication supplémentaire des formes IM

- certaines otites moyennes aiguës de l'enfant et du nourrisson, en cas d'échec ou d'impossibilité d'assurer un traitement adapté par voie orale, c'est-à-dire :

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important

Cette spécialité est un médicament de première intention

Il existe des alternatives thérapeutiques

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est important

6.2. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

6.2.1 Taux de remboursement : 65%