

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
1<sup>er</sup> avril 2015

### OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé

B/8 (CIP : 34009 331 311 3 5)

### OROKEN Nourrissons 40 mg/5ml, poudre pour suspension buvable

B/1 flacon avec mesurette graduée de 5 ml (CIP : 34009 335 899 5 0)

### OROKEN Enfants 100 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable

B/1 flacon avec mesurette graduée de 5 ml (CIP : 34009 335 898 9 9)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	Céfixime trihydraté
Code ATC (2013)	J01DD08 (antibiotique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> génération)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p>« Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p> <p><b>Poudre pour suspension buvable :</b> Elles sont limitées, chez l'enfant de plus de 6 mois, aux infections dues aux germes définis comme sensibles, lorsque ces infections permettent une antibiothérapie orale, et notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infections bronchiques et pulmonaires ;</li> <li>- otites moyennes aiguës, notamment récidivantes ;</li> <li>- pyélonéphrites aiguës en relais d'une antibiothérapie parentérale d'au moins 4 jours ;</li> <li>- infections urinaires basses chez l'enfant de plus de 3 ans et en dehors des états infectieux sévères.</li> </ul> <p><b>Comprimé :</b> Elles sont réservées à l'adulte et sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles, lorsque ces infections permettent une antibiothérapie orale et notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- surinfections bactériennes des bronchites aiguës et exacerbations des bronchites chroniques ;</li> <li>- pneumopathie d'allure bactérienne ;</li> <li>- sinusites et otites aiguës ;</li> <li>- pyélonéphrites aiguës sans uropathie ;</li> </ul>

- |  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>- infections urinaires basses compliquées ou non à l'exception des prostatites ;</li><li>- urétrite gonococcique masculine. »</li></ul> |
|--|---|

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Dates initiales : OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé : 05/09/1988 OROKEN Nourrissons et enfants : 21/01/1993 Rectificatif : 19/12/2014 : modification des sections 4.4 , 4.8 et 4.9 du RCP (cf Annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01D Autres bêta-lactamines J01DD Céphalosporines de troisième génération J01DD08 Céfixime
----------------	--

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités OROKEN 200 mg, OROKEN 40 mg/5 ml et OROKEN 100 mg/5 ml réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 mai 2010.

La Commission de la transparence a émis, en date du 5 mai 2010, un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications «infections urinaires bactériennes communautaires» pour toutes les formes et «urétrites gonococciques» pour OROKEN 200 mg, avec un Service Médical Rendu (SMR) important.

Depuis 2006<sup>1</sup>, le SMR de ces spécialités dans le traitement des infections de l'arbre respiratoire et oto-rhino-laryngologiques (ORL) est insuffisant.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

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

Poudre pour suspension buvable :

Elles sont limitées, chez l'enfant de plus de 6 mois, aux infections dues aux germes définis comme sensibles, lorsque ces infections permettent une antibiothérapie orale, et notamment :

- infections bronchiques et pulmonaires ;
- otites moyennes aiguës, notamment récidivantes ;
- pyélonéphrites aiguës en relais d'une antibiothérapie parentérale d'au moins 4 jours ;
- infections urinaires basses chez l'enfant de plus de 3 ans et en dehors des états infectieux sévères.

<sup>1</sup> Avis de la Commission de la transparence du 15/02/2006 relatif à OROKEN  
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique  
Avis 1

### Comprimé :

Elles sont réservées à l'adulte et sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles, lorsque ces infections permettent une antibiothérapie orale et notamment :

- surinfections bactériennes des bronchites aiguës et exacerbations des bronchites chroniques ;
- pneumopathie d'allure bactérienne ;
- sinusites et otites aiguës ;
- pyélonéphrites aiguës sans uropathie ;
- infections urinaires basses compliquées ou non à l'exception des prostatites ;
- urétrite gonococcique masculine. »

## 03.2 Posologie

### Enfant au-dessus de 6 mois :

8 mg/kg/jour en deux administrations, à 12 heures d'intervalle, soit 4 mg/kg et par prise.

Présentations préconisées en fonction de l'âge :

- nourrisson de 6 à 30 mois : poudre pour suspension buvable à 40 mg/5 ml ;
- enfant de 30 mois à 12 ans : poudre pour suspension buvable à 100 mg/5 ml ;

### Adulte et enfant de plus de 12 ans :

La posologie est de 400 mg/jour, en deux administrations, à 12 heures d'intervalle, d'un comprimé dosé à 200 mg.

Dans les urétrites gonococciques, l'efficacité est obtenue avec une prise unique de deux comprimés à 200 mg.

### Insuffisant rénal :

Lorsque les valeurs de la clairance de la créatinine sont supérieures à 20 ml/min, il n'est pas utile de modifier la posologie. Pour des valeurs inférieures, y compris chez les patients hémodialysés, la posologie de céfixime ne devra pas dépasser 4 mg/kg/jour (suspension buvable) ou 200 mg/jour (comprimé), en une administration.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Depuis la précédente évaluation des spécialités OROKEN par la Commission de la transparence en 2010, aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité du céfixime publiée dans la littérature n'a été identifiée par le laboratoire.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> juillet 2012 au 30 juin 2014). Trois nouveaux signaux ont été identifiés :

- manque d'efficacité et résistance de *Neisseria gonorrhoeae*,
- atteinte hépatique sévère,
- convulsion.

Ces signaux sont sous surveillance et ne nécessitent pas à ce jour d'actions particulières.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées au niveau des sections 4.4 « Mises en gardes spéciales » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP avec l'ajout de très rare cas d'anémie hémolytique grave (cf Annexe). Le recours possible au lavage gastrique en cas de surdosage mentionné dans la section 4.9 « Surdosage » du RCP a été supprimé (cf Annexe).

▀ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

### 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul annuel mobile automne 2014), les spécialités OROKEN ont fait l'objet de 849 536 prescriptions réparties ainsi :

- 572 255 prescriptions pour OROKEN cp pelliculé 200 mg
- 277 281 prescriptions pour OROKEN 40 mg/5 ml et 100 mg/5 ml

La gamme OROKEN est principalement prescrite par des médecins généralistes.

La spécialité OROKEN 200 mg a été prescrite à une posologie journalière moyenne de 2 comprimés dans :

- 50% des cas dans des infections urinaires
- 40% des cas dans des infections respiratoires et ORL

La spécialité OROKEN 100 mg/5 ml a été prescrite essentiellement chez des enfants âgés de 2 à 14 ans dans :

- 70% des cas dans des infections respiratoires et ORL
- 25% des cas dans des infections urinaires

La spécialité OROKEN 40 mg/5 ml a été prescrite essentiellement chez des nourrissons âgés de moins de 24 mois dans :

- 80% des cas dans des infections respiratoires et ORL
- 6% des cas dans des infections urinaires.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Un rapport d'expertise a été diffusé en 2013 par l'ANSM concernant la caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques vis-à-vis de l'émergence de résistances bactériennes<sup>2</sup>. Les céphalosporines (en particulier les spécialités administrées par voie orale plutôt que par voie injectable et les céphalosporines de troisième et quatrième générations), dont fait partie le céfixime, ont été identifiées comme une classe d'antibiotiques particulièrement génératrice de résistances bactériennes dont la prescription et/ou la dispensation doit être contrôlée par des mesures spécifiques. Dans l'objectif de préserver l'efficacité de ces traitements, un document à destination des professionnels de santé concernant le bon usage des antibiotiques a été publié par la HAS en 2014<sup>3</sup>.

Les données acquises de la science sur la prise en charge des infections urinaires bactériennes communautaires et la prise en charge des urétrites gonococciques masculines ont également été prises en compte<sup>4,5,6</sup>.

Depuis 2005, le céfixime n'est plus recommandé dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des infections respiratoires et ORL<sup>7,8</sup>.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 5 mai 2010, la place des spécialités OROKEN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

<sup>2</sup> ANSM. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques ». Novembre 2013.

<sup>3</sup> HAS. Fiche mémo : principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. Février 2014.

<sup>4</sup> SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française). Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. 2014.

<sup>5</sup> HAS. Dépistage et prise en charge de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* : état des lieux et propositions. Décembre 2010.

<sup>6</sup> CDC. Update to CDC's Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012 Aug 10;61(31):590-4

<sup>7</sup> Afssaps. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant. Octobre 2005.

<sup>8</sup> Afssaps. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. Octobre 2005.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 5 mai 2010 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### **Infection urinaires bactériennes communautaires (pour toutes les spécialités OROKEN)**

- ▶ Les infections urinaires peuvent conduire à des récurrences et altérer la qualité de vie.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments intervenant dans le cadre d'un traitement probabiliste ou de relais en fonction des résultats de l'antibiogramme, selon le type d'infection urinaire.

#### **Urétrites gonococcique masculine (pour OROKEN 200 mg)**

- ▶ L'infection à gonocoque basse non traitée peut évoluer vers des formes compliquées locorégionales et/ou systémiques.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de 2<sup>ème</sup> intention en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement par voie injectable dans la prise en charge des urétrites gonococciques masculines. La sensibilité des gonocoques au céfixime doit être systématiquement vérifiée. Un traitement anti-Chlamydia doit être systématiquement associé.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités OROKEN reste important dans les indications thérapeutiques suivantes :**

- OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé
  - Pyélonéphrites aiguës sans uropathie,
  - Infections urinaires basses compliquées ou non à l'exception des prostatites,
  - Urérite gonococcique masculine.
- OROKEN NOURRISSONS 40 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable et OROKEN ENFANTS 100 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable
  - Pyélonéphrites aiguës en relais d'une antibiothérapie parentérale d'au moins 4 jours
  - Infections urinaires basses chez l'enfant de plus de 3 ans en dehors des états infectieux sévères.

**La Commission considère que le service médical rendu par les spécialités OROKEN reste insuffisant dans les indications thérapeutiques suivantes :**

- OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé
  - Surinfections bactériennes des bronchites aiguës et exacerbations des bronchites chroniques,
  - Pneumopathie d'allure bactérienne,
  - Sinusites et otites aiguës,
- OROKEN NOURRISSONS 40 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable et OROKEN ENFANTS 100 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable
  - Infections bronchiques et pulmonaires
  - Otites moyennes aiguës, notamment récidivantes

## 05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne :

- **un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux**
  - o pour OROKEN 200 mg dans les indications :
    - Pyélonéphrites aiguës sans uropathie,
    - Infections urinaires basses compliquées ou non à l'exception des prostatites,
    - Urétrite gonococcique masculine.
  - o pour OROKEN 40 mg/5 ml et OROKEN 100 mg/5 ml dans les indications :
    - Pyélonéphrites aiguës en relais d'une antibiothérapie parentérale d'au moins 4 jours,
    - Infections urinaires basses chez l'enfant de plus de 3 ans en dehors des états infectieux sévères.
  
- **un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux**
  - o pour OROKEN 200 mg dans les indications :
    - Surinfections bactériennes des bronchites aiguës et exacerbations des bronchites chroniques,
    - Pneumopathie d'allure bactérienne,
    - Sinusites et otites aiguës.
  - o pour OROKEN 40 mg/5 ml et OROKEN 100 mg/5 ml dans les indications :
    - Infections bronchiques et pulmonaires,
    - Otites moyennes aiguës, notamment récidivantes.

**Tenant compte du SMR insuffisant octroyé pour OROKEN 200 mg, OROKEN 40 mg/5 ml et OROKEN 100 mg/5 ml dans les indications concernant les infections de l'arbre respiratoire et oto-rhino-laryngologiques (ORL), et au vu des arguments ayant fondé cette conclusion, la Commission émet également un avis défavorable au maintien de l'agrément aux collectivités dans ces indications.**

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

## **ANNEXE :**

Tableau comparatif RCP actuel / RCP du rectificatif du 19/12/2014 des spécialités OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé, OROKEN NOURRISSONS 40 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable en flacon, OROKEN ENFANTS 100 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable en flacon.

Seules les rubriques impactées par le rectificatif du 19/12/2014 sont présentées dans ce tableau. Les ajouts sont mis en évidence par le gras grisé et les suppressions par l'italique barré grisé

RCP actuel	rectificatif du 19/12/2014
(...)	(...)
<b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b> Mises en garde (...)	<b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b> Mises en garde (...) <b>Des cas graves d'anémie hémolytique, incluant des décès, ont été rapportés chez des patients recevant des antibactériens de la classe des céphalosporines (effet de classe).</b> <b>La réapparition d'une anémie hémolytique après réintroduction d'une céphalosporine chez un patient ayant un antécédent d'anémie hémolytique sous céphalosporine, y compris céfixime, a également été décrite.</b> <b>Si un patient développe une anémie sous céfixime, le diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines doit être envisagé et la céfixime arrêtée jusqu'à ce que l'étiologie soit établie (voir rubrique 4.8).</b>
<b>4.8 Effets indésirables</b>  <u>Affections hématologiques et du système lymphatique :</u> Hyperéosinophilie, thrombocytose, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie et agranulocytose.	<b>4.8 Effets indésirables</b>  <u>Affections hématologiques et du système lymphatique :</u> Hyperéosinophilie, thrombocytose, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie et agranulocytose. <b>Très rares cas d'anémie hémolytique (voir rubrique 4.4)</b>
<b>4.9 Surdosage</b>  Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour. En cas d'ingestion de quantités importantes de céfixime, un traitement symptomatique sera initié, pouvant comporter un lavage gastrique. Il n'existe pas d'antidote spécifique. L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne permet pas d'éliminer le céfixime du plasma.	<b>4.9 Surdosage</b>  Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour. En cas d'ingestion de quantités importantes de céfixime, un traitement symptomatique sera initié, <del>pouvant comporter un lavage gastrique.</del> Il n'existe pas d'antidote spécifique. L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne permet pas d'éliminer le céfixime du plasma.