

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

27 septembre 2017

*povidone iodée***POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 %, collyre en solution en récipient unidose**

Boîte de 20 récipients unidoses de 0,4 mL (CIP : 34009 267 870 0 4)

Laboratoire CHAUVIN

Code ATC	S01AX18 (anti-infectieux en ophtalmologie)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 %, collyre en solution en récipient unidose est indiqué pour l'antisepsie cutanée péri-oculaire et conjonctivale avant une chirurgie oculaire pour faciliter le contrôle des infections postopératoires. »

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des performances d'asepsie de la POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 %, - mais de l'absence de démonstration d'un éventuel avantage en termes de prévention des infections post chirurgie oculaire de POVIDONE IODEE CHAUVIN 5% par rapport à BETADINE 5 POUR CENT, <p>POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 %, collyre en solution n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la BETADINE 5 POUR CENT dans l'asepsie pour la prévention des infections post chirurgie oculaire.</p>
ISP	POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 % n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	La POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 % est un traitement de première intention de l'antiseptie de la surface oculaire.
Recommandations	La Commission rappelle que cette solution iodée présente une incompatibilité majeure avec les composants mercuriels. Or certains conservateurs à base de mercure tels que le thiomersal sont susceptibles d'être présents dans certains médicaments ophtalmiques qui ont une indication lors d'acte chirurgicaux. La Commission souhaite que la mise à disposition de la présentation POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 % s'accompagne d'une information en ce sens afin de garantir un maximum de sécurité lors de son utilisation.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	25/06/2014 (procédure décentralisée) Médicament hybride de BETADINE 5 POUR CENT	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament réservé à l'usage professionnel	
Classification ATC	S	Organes sensoriels
	S01	Médicaments ophtalmologiques
	S01A	Anti-infectieux
	S01AX	Autres anti-infectieux
	S01AX18	Povidone iodée

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 %, collyre en solution en récipient unidose, médicament hybride de la spécialité de référence BETADINE 5 POUR CENT en solution pour irrigation oculaire.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 %, collyre en solution en récipient unidose est indiqué pour l'antisepsie cutanée péri-oculaire et conjonctivale avant une chirurgie oculaire pour faciliter le contrôle des infections postopératoires. »

04 POSOLOGIE

« *Adultes (y compris les personnes âgées) :*

Instillez deux à trois gouttes de solution dans l'œil / les yeux et laissez agir pendant deux minutes.
[...]

Population pédiatrique :

La dose adulte peut être utilisée chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adolescents. »

05 BESOIN MEDICAL

L'amélioration de la prévention des infections associées aux actes invasifs fait l'objet d'un plan national¹.

Selon les recommandations de l'AFSSAPS de 2011 sur l'antibioprophylaxie en chirurgie oculaire, l'infection post-opératoire est rare mais peut être grave en cas d'endophtalmie, pouvant conduire à la perte de l'œil. Pour la chirurgie de la cataracte, qui est la plus fréquente (500 000 patients par an

¹ CIRCULAIRE N°DHOS/E2/DGS/RI/2009/272 du 26 août 2009 relative à la mise en œuvre du programme national de prévention des infections nosocomiales 2009/2013

en France en 2011), le risque d'endophtalmie post-opératoire en l'absence d'antibioprofylaxie varie selon les études de 0,2 % à 0,38 %².»

Les recommandations à ce jour pour prévenir l'infection post-opératoire impliquent des mesures d'hygiène dans le bloc opératoire et une aseptie pouvant être associée à une antibioprofylaxie en pré- ou postopératoire selon les cas^{2,3}.

La povidone iodée est recommandée pour l'antisepsie de la surface oculaire^{2,3}.

Une spécialité de povidone iodée en solution pour irrigation oculaire est déjà disponible dans cette indication et agréée à l'usage des collectivités, par conséquent, le besoin médical est déjà couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
BETADINE 5 POUR CENT (Polyvidone iodée) <i>Meda pharma</i>	Oui	Antisepsie pré-opératoire, cutanée péri-oculaire et conjonctivale, en chirurgie ophtalmique.	21/10/1992	Non évalué	Non évalué	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de POVIDONE IODEE est BETADINE 5 POUR CENT (polyvidone iodée).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume Uni	Oui	Population de l'AMM
Irlande	Oui	Population de l'AMM
Belgique	Non (pas de demande effectuée)	
Pays-Bas	Non (pas de demande effectuée)	
Luxembourg	Non (pas de demande effectuée)	

² AFSSAPS. Antibio-prophylaxie en chirurgie oculaire Recommandations ; 2011.

³ ESCRS. Recommandations de l'ESCRS dans le cadre de la prévention et du traitement de l'endophtalmie après opération de la cataracte : Informations, dilemmes et conclusions ; 2013.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni des données bibliographiques pour appuyer sa demande :

- Une étude comparative, rétrospective, évaluant le rôle de la povidone iodée dans la prévention des endophtalmies post-chirurgie de la cataracte.
- Trois études prospectives mettant en avant la diminution de la présence bactérienne après l'administration de povidone iodée en préparation d'une chirurgie oculaire. Ces études ne seront pas détaillées en termes d'efficacité dans la mesure où la présence de bactéries n'est pas prédictif de la survenue de complications ophtalmologiques, à titre d'endophtalmie notamment^{4,5,6}.

08.1 Efficacité

L'étude fournie par le laboratoire qui évalue le rôle de la povidone iodée dans la prévention des endophtalmies post-chirurgie est résumée dans le Tableau 1.

⁴Quiroga LP, Lansingh V, Laspina F *et al.* A prospective study demonstrating the effect of 5% povidone-iodine application for anterior segment intraocular surgery in Paraguay. *Arq Bras Oftalmol* 2010 ;73:125-8.

⁵Apt L, Isenberg S, Yoshimori R *et al.* Chemical Preparation of the Eye in Ophthalmic Surgery III. Effect of Povidone-iodine on the Conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:728-9.

⁶Boes DA, Lindquist TD, Fritsche TR *et al.* Effects of povidone-iodine chemical preparation and saline irrigation on the perilibal flora. *Ophthalmology*. 1992; 99:1569-74.

Tableau 1: Données bibliographiques sur la comparaison de différents protocoles prophylactiques utilisant la povidone iodée à 5 % ou 10 % dans la diminution du risque d'endophtalmie

Etude	Type d'étude	Effectifs	Objectifs et Population étudiée	Schéma thérapeutiques	Résultats
Wu <i>et al</i> , 2006 ⁷	Etude rétrospective, comparative, contrôlée sur une période de 8 ans à Taiwan.	N = 10 614 <u>Protocole 1</u> : 8 650 <u>Protocole 2</u> : 1 094 <u>Protocole 3</u> : 870	Evaluation du risque d'endophtalmie après une chirurgie de la cataracte en fonction du protocole prophylactique utilisant la povidone iodée pour désinfecter le contour de l'œil et la conjonctive.	<u>Protocole 1</u> : Désinfection à la povidone iodée à 10 % du contour de l'œil combinée à une désinfection de la conjonctive avec de la povidone iodée à 5 %. <u>Protocole 2</u> : Désinfection à la povidone iodée à 10 % du contour de l'oeil sans application de povidone iodée 5 % sur la conjonctive <u>Protocole 3</u> : Désinfection à la povidone iodée à 5 % du contour de l'oeil et de la conjonctive. Pour tous les patients : • Aucune administration d'antibiotique topique • Lavage du contour de l'œil à l'hexachlorophene.	Dans cette étude, l'incidence d'endophtalmie post opératoire a été de 12/10614 cas (0,11 %). Les patients recevant le protocole 1 avaient un risque de développer une endophtalmie significativement plus faible par rapport aux patients du protocole 2 (p = 0,045) et aux patients du protocole 3 (p = 0,019). Il n'y avait pas de différence en termes d'endophtalmie entre les patients du groupe 2 et 3 (NS). L'utilisation de povidone iodée 5 % pour la désinfection du contour de l'œil versus povidone iodée 10 % a été associée à un risque plus important d'infection post-opératoire : OR ajusté = 10,9 IC _{95%} = [2,3 ; 52,6] (p = 0,003). L'absence de désinfection de la conjonctive par rapport à la désinfection avec de la povidone iodée 5 % a été associée à une augmentation du risque d'infection post-opératoire : OR ajusté = 5,6 IC _{95%} = [11 ; 27,9] (p = 0,035).

⁷ Wu PC, Li M, Chang SJ *et al*. Risk of endophthalmitis after cataract surgery using different protocols for povidone- iodine preoperative disinfection. J Ocul Pharmacol Ther 2006; 22:54-61.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données bibliographiques

Dans les études de Wu *et al* et Boes *et al* les données de tolérance ne sont pas rapportées^{6,7}. Sur 2 des études prospectives mettant en avant la diminution de la présence bactérienne après l'administration de povidone iodée portant sur 221 patients (Quiroga *et al*) et 60 patients (Apt *et al*), aucun effet indésirable allergique ou trouble à la surface de l'œil n'a été rapporté^{4,5}.

8.2.2 Données issues du PGR

Le résumé des risques mentionnés dans le PGR est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Hypersensibilité Injection intra-oculaire ou péri-oculaire Utilisation concomitante avec des formulations ophtalmiques topiques contenant des conservateurs à base de mercure Calcification de la cornée Utilisation chez des nouveau-nés prématurés
Risques importants potentiels	Interférence avec des tests de la fonction thyroïdienne

8.2.3 Données issues du RCP

« L'effet indésirable le plus grave observé avec POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 %, collyre en récipient unidose est une réaction d'hypersensibilité.

[...]

Affections oculaires :

Rares : hyperémie conjonctivale, kératite ponctuée superficielle.

Fréquence indéterminée : coloration résiduelle jaune de la conjonctive, cytotoxicité sur les membranes muqueuses et les tissus profonds, coloration marron temporaire réversible (éliminable à l'eau).

Affections du système immunitaire :

Très rares : réactions d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique et réaction anaphylactoïde) avec des produits contenant de la povidone.

Affections endocriniennes :

Fréquence indéterminée : hypothyroïdie chez les nouveau-nés. »

08.3 Résumé & discussion

Le laboratoire a fourni des données bibliographiques pour démontrer l'effet antiseptique de la POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 % avant une chirurgie oculaire.

Une étude rétrospective, comparative portant sur 10 614 patients avait pour objectif d'évaluer le risque d'endophtalmie post-opératoire en fonction de 3 protocoles prophylactiques utilisant la povidone iodée. Au total dans cette étude, l'incidence des endophtalmies post-opératoires a été de 12/10614 cas (0,11 %).

L'utilisation de povidone iodée 5 % pour la désinfection du contour de l'œil plutôt que l'utilisation de povidone iodée 10 % a été associée à un risque plus important d'infection post-opératoire (OR ajusté = 10,9 IC_{95%} = [2,3 ; 52,6], p = 0,003). L'absence de désinfection de la conjonctive par rapport à la désinfection avec de la povidone iodée 5 % a été associée à une augmentation du risque d'infection post-opératoire (OR ajusté = 5,6, IC_{95%} = [11 ; 27,9], p = 0,035).

A noter que pour pouvoir démontrer le rôle préventif de la povidone iodée 5 % versus l'absence d'antisepsie à la povidone iodée sur la survenue des endophtalmies et une diminution significative du nombre d'endophtalmies, il aurait été nécessaire d'inclure au moins 100 000 patients^{7,8}.

Les 3 autres études, prospectives, présentées par le laboratoire ont montré une diminution significative de la présence bactérienne après l'administration de povidone iodée. Ces données ne permettent pas d'évaluer l'effet de la povidone iodée sur la survenue des endophtalmies^{4,5,6}.

Les données disponibles ne mettent pas en évidence de signal de tolérance.

Compte tenu :

- des données bibliographiques de faible niveau de preuve disponibles, ne permettant pas de tirer de conclusions robustes quant à l'effet de POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 %, sur la diminution du nombre d'infections après chirurgie de l'œil.
- de l'absence d'impact démontré sur la morbidité, la qualité de vie ou sur l'organisation du système de soins,

POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 % n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical couvert.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

La prévention des infections associées aux actes invasifs comprend²:

- l'exclusion des patients infectés avant la chirurgie ;
- la préparation pré-opératoire du patient incluant la douche antiseptique, la désinfection du site opératoire⁹, des zones périoculaires, et des zones régionales et générales porteuses de microorganismes ;
- une nouvelle désinfection du site opératoire par la povidone iodée juste avant l'incision;
- les mesures d'hygiène du bloc opératoire concernant le personnel, le matériel, et l'environnement (air, circuits, surfaces) ;
- Les consignes d'hygiène postopératoire concernant la réfection du pansement et l'administration des collyres (dont une hygiène rigoureuse des mains) notamment lorsque ces soins sont réalisés à domicile.
- antibioprofylaxie en pré et/ou postopératoire.

La povidone iodée présente une incompatibilité majeure avec les composants mercuriels. Or certains conservateurs à base de mercure tels que le thiomersal sont susceptibles d'être présents dans certains médicaments ophtalmiques qui ont une indication lors d'acte chirurgicaux. L'utilisation de POVIDONE IODEE doit tenir compte de cette possible présence de composants mercuriels.

Place dans la stratégie thérapeutique

La POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 % est un traitement de première intention de l'antisepsie de la surface oculaire.

⁸ Cooper et al. Case-control study of endophthalmitis after cataract surgery comparing scleral tunnel and clear corneal wounds. Am J Ophthalmol. 2003; 136(2):300-5

⁹ Le site opératoire correspond à la surface de l'œil incluant les paupières et les cils, ainsi que la totalité de la surface conjonctivale et cornéenne de l'œil opéré

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les infections lors des chirurgies oculaires peuvent être graves, notamment les endophtalmies pouvant amener à la perte de l'œil.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée préventive.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.
- ▶ Il existe une alternative thérapeutique.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- du risque d'infections pouvant être grave, notamment en cas d'endophtalmies,
- de la rareté de ces infections,
- du besoin médical couvert,
- de l'absence de données sur la morbidité, la qualité de vie et l'organisation des soins

POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 % n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 % est important dans l'antisepsie cutanée péri-oculaire et conjonctivale avant une chirurgie oculaire pour faciliter le contrôle des infections postopératoires.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'antisepsie cutanée péri-oculaire et conjonctivale avant une chirurgie oculaire pour faciliter le contrôle des infections postopératoires et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des performances d'asepsie de la POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 %,
- mais de l'absence de démonstration d'un éventuel avantage en termes de prévention des infections post chirurgie oculaire de POVIDONE IODEE CHAUVIN 5% par rapport à BETADINE 5 POUR CENT,

POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 %, collyre en solution n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la BETADINE 5 POUR CENT dans l'asepsie pour la prévention des infections post chirurgie oculaire.

010.3 Population cible

En 2016, le nombre d'intervention chirurgicale de l'oeil a été de 1 005 276 dont 823 301 interventions au niveau du cristallin¹⁰. Tous ces patients sont éligibles à une antisepsie préventive.

¹⁰ Scan Santé. [Internet] Consulté le 27/07/2017 Disponible sur: <http://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-GHM>

► Estimation/conclusion

La population cible devrait être d'environ 1 005 300 examens par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission rappelle que cette solution iodée présente une incompatibilité majeure avec les composants mercuriels. Or certains conservateurs à base de mercure tels que le thiomersal sont susceptibles d'être présents dans certains médicaments ophtalmiques qui ont une indication lors d'acte chirurgicaux. La Commission souhaite que la mise à disposition de la présentation POVIDONE IODEE CHAUVIN 5 % s'accompagne d'une information en ce sens afin de garantir un maximum de sécurité lors de son utilisation.