

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
26 juin 2019

céfalexine

KEFORAL 500 mg, comprimé pelliculé

B/10 (CIP : 34009 313 575 2 0)

KEFORAL 1 g, comprimé pelliculé

B/6 (CIP : 34009 319 865 2 2)

KEFORAL 250 mg/5 mL, poudre pour suspension buvable

B/1 flacon (CIP : 34009 321 214 5 8)

Laboratoire SCIENCEEX

Code ATC	J01DB01 (céphalosporine de première génération)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Elles sont limitées aux infections dues aux germes sensibles lorsque ces infections autorisent une antibiothérapie orale et à l'exclusion des localisations méningées, notamment:</p> <ul style="list-style-type: none"> - les infections ORL : angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, sinusites, otites ; - les infections respiratoires basses : <ul style="list-style-type: none"> o surinfections des bronchites aiguës, o exacerbations des bronchites chroniques, o pneumopathies communautaires chez des sujets : sans facteur de risque, sans signe de gravité clinique, en l'absence d'argument faisant craindre une résistance de <i>S. pneumoniae</i> à la pénicilline, en l'absence d'argument évocateur d'une pneumopathie atypique ; - les infections urinaires non compliquées. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 21/03/1983	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	J J01 J01D J01DB J01DB01	Anti-infectieux généraux à usage systémique Anti-bactériens à usage systémique Autres bêta-lactamines Céphalosporines de première génération Céfalexine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 01/01/2019.

Dans son dernier avis de renouvellement du 20 janvier 2016, la Commission a considéré que le SMR de KEFORAL était :

- important dans les indications :
 - infections ORL (angines)
 - infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites.
- insuffisant dans les indications :
 - exacerbations des bronchites chroniques,
 - sinusites aiguës,
 - otites moyennes
 - pneumopathies communautaires
 - surinfections des bronchites aiguës

Le laboratoire sollicite le renouvellement d'inscription dans les mêmes conditions.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la céfalexine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

« Elles sont limitées aux infections dues aux germes sensibles lorsque ces infections autorisent une antibiothérapie orale et à l'exclusion des localisations méningées, notamment :

- les infections ORL: angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, sinusites, otites;
- les infections respiratoires basses:
 - surinfections des bronchites aiguës,
 - exacerbations des bronchites chroniques,
 - pneumopathies communautaires chez des sujets :
 - sans facteur de risques,
 - sans signe de gravité clinique,

- en l'absence d'argument faisant craindre une résistance de *S.pneumoniae* à la pénicilline,
- en l'absence d'argument évocateur d'une pneumopathie atypique;
- infections urinaires non compliquées, exceptées les prostatites et pyélonéphrites.

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

03.2 Posologie/autres partie du RCP si besoin

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Sur la période 2013 - 2018, il n'a pas été déposé de PSUR, conformément au calendrier européen sur la céfalexine.

Quatre cas de pharmacovigilances ont été rapportés : éruption cutanéomuqueuse étendue - Syndrome Stevens-Johnson ; éruption morbiliforme ; cytolyse hépatique et insuffisance rénale ; choc anaphylactique.

► Depuis l'avis précédent, les modifications de RCP intervenues concernent :

- le risque de pustulose exanthématique aiguë généralisée : ajout de « *Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés dans le cadre de traitement par la céfalexine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes, et faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, la céfalexine doit être arrêtée immédiatement et un traitement de substitution doit être envisagé. La plupart de ces réactions sont vraisemblablement survenues au cours de la première semaine de traitement.* »
- une harmonisation et actualisation des AMM des médicaments appartenant à la classe des bêta-lactamines relative au risque d'encéphalopathie : ajout de « *Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.* »

Ces modifications de RCP concernent les rubriques « 4.4 mises en garde et précautions d'emploi » et « 4.8 effets indésirables ».

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IQVIA auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2018), le nombre de prescriptions des spécialités KEFORAL est estimé à 586 (311 pour le dosage à 500 mg et 275 pour le dosage à 1 g). Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Selon les données de dispensation officinales extrapolées issues du panel Xpr-So, 105 081 boîtes ont été dispensées (dont 49 222 sur prescription) en officine (CMA Mars 2018 à février 2019).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 20/01/2016, la place de KEFORAL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Les céphalosporines de première génération (C1G) n'ont pratiquement plus de place dans leurs indications AMM du fait de l'évolution des résistances, de l'impact écologique lié à leur utilisation et de l'existence d'alternatives plus appropriées.

Elles gardent une place très limitée dans les indications suivantes :

- **Traitement des angines**, les recommandations actuelles limitent l'indication des antibiotiques aux seules angines à streptocoque A bêta-hémolytique documentées par un test de diagnostic rapide ou éventuellement une culture. Ce traitement est justifié essentiellement par la prévention des complications septiques, celle du RAA, et pour limiter la contagion.

Les traitements courts validés sont à privilégier : le traitement recommandé est l'amoxicilline pendant 6 jours. Les céphalosporines de 2ème et 3ème générations par voie orale peuvent être utilisées, notamment en cas d'allergie aux pénicillines (céfuroxime-axétil : 4 jours, cefpodoxime-proxétil : 5 jours, céfotiam-hexétil : 5 jours). En cas de contre-indication au bêta-lactamines (pénicillines + céphalosporines), les macrolides (azithromycine, ou clarithromycine ou josamycine) peuvent être utilisés.

Les traitements administrés sur une durée de 10 jours, ne sont plus à privilégier du fait d'une mauvaise observance prévisible. Il s'agit de :

- la pénicilline V, traitement historique de référence de l'angine,
 - **C1G orales** et l'ampicilline, qui sont moins bien tolérées et dont les spectres d'activité sont plus larges ;
 - certains macrolides (dirithromycine, érythromycine, midécamycine, roxithromycine, spiramycine), qui sont moins bien tolérés que la pénicilline et vis-à-vis desquels le pourcentage de résistance bactérienne augmente.
- **Traitement des infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites** : les C1G ne doivent être prescrites que pour des **infections urinaires non à risque de complication, excepté les prostatites et pyélonéphrites, en dernier recours et exclusivement sur documentation bactériologique.**

Les C1G orales n'ont plus de place dans les autres indications de l'AMM.

La Commission rappelle, conformément à son avis précédent, qu'elle souhaite une actualisation des AMM de ces médicaments afin de ne retenir que les indications thérapeutiques où ils sont adaptés. Elle souligne que ces médicaments sont actuellement recommandés (Hors AMM) dans la prise en charge des infections cutanées bactériennes pour le traitement des formes graves d'impétigo⁴.

¹ SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Mise au point 2014. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com>

² SPILF. Recommandations de bonne pratique– Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. Mise au point 2011. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com>

³ ANSM. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte - Mise au point. Juillet 2010.

⁴ HAS. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes Février 2019. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-03/fiche_de_synthese_infections_cutanees_mel.pdf

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 20 janvier 2016 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Pour les indications :

- infections ORL : angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique ;
- infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites.

▮ Les infections concernées par cette spécialité se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie et peuvent dans certains cas engager le pronostic vital du patient par suite de complications.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

▮ Il existe des alternatives médicamenteuses plus appropriées à ces spécialités.

▮ Il s'agit d'un médicament de recours dans des situations exceptionnelles, notamment lorsque les alternatives sont jugées inappropriées.

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités KEFORAL reste important dans ces indications.

Pour les autres indications :

- Exacerbations des bronchites chroniques

▮ Ces affections ont principalement pour origine bactérienne le *S. pneumoniae* et *H. influenzae*. Etant donné leur activité modeste sur *H. influenzae* et le pourcentage élevé de souches de pneumocoques résistants, les C1G ne sont plus adaptées au traitement des exacerbations de bronchites chroniques.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

- Sinusites aiguës

▮ Les surinfections bactériennes responsables de sinusites aiguës purulentes peuvent évoluer vers des complications suppuratives loco-régionales.

▮ Etant donné leur activité modeste sur *H. influenzae* et le pourcentage élevé de souches de pneumocoques résistants, les C1G ne sont plus adaptés au traitement des sinusites aiguës purulentes.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

- Otites moyennes

▮ Les otites font partie des infections ORL pouvant conduire à des bactériémies et des méningites chez l'enfant avant l'âge de 2 ans. L'OMA est beaucoup plus rare chez l'adulte.

▮ Etant donné leur activité modeste sur *H. influenzae* et le pourcentage élevé de souches de pneumocoques résistants, les C1G ne sont plus adaptées au traitement des otites.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

- Pneumopathies communautaires

▮ Compte tenu des comorbidités et des facteurs de mortalité associés, les pneumonies communautaires peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

▮ Les C1G ne sont pas recommandées en raison d'une activité insuffisante sur les souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et d'absence d'activité sur les germes atypiques.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

- Bronchites aiguës :

▮ Au cours des bronchites aiguës, il n'y a pas d'indication d'une antibiothérapie.

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités KEFORAL reste insuffisant dans les indications :

- exacerbations des bronchites chroniques, sinusites aiguës, otites moyennes ;
- pneumopathies communautaires ;
- surinfections des bronchites aiguës.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes :

- angines,
- infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites, en dernier recours et exclusivement sur documentation bactériologique.

La Commission maintient son avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes :

- exacerbations des bronchites chroniques, sinusites aiguës, otites moyennes ;
- pneumopathies communautaires ;
- surinfections des bronchites aiguës.

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

05.2 Recommandations de la Commission

► La Commission rappelle, conformément à son avis précédent, qu'elle souhaite une actualisation des AMM de ces médicaments afin de ne retenir que les indications thérapeutiques où ils sont adaptés.

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.