

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

povidone iodée, alcool isopropylique

**PERPRUP 7,25 mg/ml +
633 mg/ml,**

solution pour application cutanée

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 15 janvier 2025

- Antiseptique
- Adulte / Adolescent / Enfant (≥ 1 an)
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication : « Ce médicament doit être utilisé pour l'antisepsie de la peau saine avant des interventions médicales invasives (y compris la chirurgie) et possède une activité bactéricide et levurocide.

PERPRUP est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 1 an ou plus. »

Place dans la stratégie thérapeutique	En raison de l'augmentation de l'utilisation de matériaux plastiques et du volume de déchets plastiques non biodégradables, non justifiée par une amélioration de l'efficacité sur un critère de jugement clinique pertinent (réduction des infections ou de la mortalité post-opératoires) ou de la tolérance par rapport aux alternatives disponibles, la Commission considère que cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès par rapport aux autres solutions antiseptiques à base de povidone iodée alcooliques disponibles. Compte tenu : <ul style="list-style-type: none">– du besoin médical partiellement couvert par les solutions alcooliques à base de povidone iodée et de chlorhexidine compte tenu des infections associées aux soins qui surviennent malgré l'utilisation de ces solutions antiseptiques,– des données relatives à la spécialité PREVAIL-FX, solution de povidone iodée 8,3 % et d'alcool isopropylique 72,5 % (solution antiseptique de même composition que celle de PERPRUP mais non stérile) contenue dans un dispositif applicateur similaire à celui de PERPRUP,

	<p>issues de l'étude prospective SUR-19IPVPV01 réalisée sur peau saine avant intervention médicale invasive, montrant une réduction du nombre de micro-organismes cutanés sur l'abdomen et l'aîne par rapport à la valeur à l'inclusion supérieures aux normes d'activité attendues, 10 minutes et 6 heures après l'application cutanée,</p> <p>Mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'absence de démonstration de l'efficacité de PERPRUP sur un critère de jugement clinique pertinent tel que la réduction de l'incidence des infections du site post-opératoire, – de l'absence de données comparatives robustes par rapport aux alternatives disponibles en France, <p>la Commission considère que PERPRUP (povidone iodée, alcool isopropylique) 7,25 mg/ml + 633 mg/ml, solution pour application cutanée, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres solutions antiseptiques alcooliques à base de povidone iodée disponibles.</p>
Population cible	La population cible de PERPRUP (povidone iodée, alcool isopropylique) peut être estimée par le nombre d'interventions médicales invasives s'élevant à plus de 30 millions d'interventions par an.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	7
3.2.1 Etude SUR-19IPVPV01	7
3.2.2 Données issues de la littérature	10
3.3 Profil de tolérance	11
3.4 Données d'utilisation	12
3.5 Modification du parcours de soins	12
3.6 Programme d'études	12
4. Discussion	12
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	13
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	13
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	13
5.3 Service Médical Rendu	14
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	14
5.5 Population cible	15
5.6 Autres recommandations de la Commission	15

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	<p>Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité PERPRUP (povidone iodée, alcool isopropylique) 7,25 mg/ml + 633 mg/ml, solution pour application cutanée, dans l'antisepsie de la peau saine avant des interventions médicales invasives (y compris la chirurgie).</p> <p>PERPRUP est une solution stérile filmogène contenant une association de 8,3 % d'iode sous forme de povidone iodée dans de l'alcool isopropylique à 72,5 %.</p> <p>Cette spécialité est présentée en solution prête à l'emploi, conditionnée dans un applicateur plastique muni d'une éponge à usage unique.</p>
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM : « Ce médicament doit être utilisé pour l'antisepsie de la peau saine avant des interventions médicales invasives (y compris la chirurgie) et possède une activité bactéricide et levurocide.</p> <p>PERPRUP (povidone iodée, alcool isopropylique) est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 1 an ou plus. »</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>povidone iodée / alcool isopropylique (D08A)</p> <p>PERPRUP 7,25 mg/ml + 633 mg/ml, solution pour application cutanée en récipient unidose</p> <ul style="list-style-type: none"> – 25 ampoules en verre de 10,5 ml avec applicateurs en plastique et éponge en mousse à usage unique suremballés/surpochés (CIP : 34009 302 791 6 8) – 1 ampoule en verre de 26 ml avec applicateur en plastique et éponge en mousse à usage unique suremballé/surpoché (CIP : 34009 302 791 7 5)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BECTON DICKINSON FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure décentralisée) : 13/09/2023
Conditions et statuts	Médicament non soumis à prescription médicale.
Posologie dans l'indication évaluée	<p>Un applicateur PERPRUP contient soit 10,5 ml soit 26 ml de solution cutanée.</p> <p>La taille de l'applicateur PERPRUP doit être choisie en fonction de la procédure invasive et de la zone à préparer, afin d'éviter un excès de solution et le risque d'accumulation de produit.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antiseptique en solution alcoolique.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>La spécialité PERPRUP n'est pas encore prise en charge dans l'Union Européenne.</p> <p>Pour les Etats-Unis, PERPRUP est commercialisé sous le nom PURPREP depuis 2020 dans une indication similaire « for the preparation of the patient's</p>

	skin prior to surgery. Helps to reduce bacteria that potentially can cause skin infection ».
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 6 novembre 2024. • Date d'adoption : 20 novembre 2024. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 15 janvier 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie^{1,2}

Les infections associées aux soins (IAS) surviennent au cours ou au décours de la prise en charge d'un patient. Ces infections sont fréquemment liées à la réalisation de gestes invasifs (chirurgical, pose de cathéter, ...), qui sont sources de pathogènes par l'effraction cutanée qu'ils induisent.

L'antisepsie cutanée avant un acte invasif joue un rôle important dans la stratégie thérapeutique de prévention des IAS. Elle vise à réduire les micro-organismes présents sur la peau et ainsi prévenir la survenue d'infections locales ou systémiques, qui peuvent être graves et entraîner des conséquences sur le pronostic vital et fonctionnel du patient.

La réalisation d'un geste invasif provoque une rupture des barrières naturelles de défense contre l'infection, conduisant à un risque de survenue d'une IAS.

Les IAS sont à l'origine de durées d'hospitalisation prolongées, de réinterventions chirurgicales et de décès (3 000 à 4 000 décès/an).

Épidémiologie

Les IAS concernent 5 % des patients hospitalisés soit 470 000 cas/an. C'est la troisième cause d'événements indésirables graves. Les risques augmentent avec l'âge du patient, son terrain et la nature des actes pratiqués. Un patient porteur d'un dispositif invasif a un risque d'être infecté multiplié par 4,61.²

D'après cette étude, la prévalence des infections nosocomiales était de 5,21 % et des bactériémies de 0,6 %. Les principales localisations d'infections nosocomiales étaient les infections urinaires (28,5 %), les infections du site opératoire (15,9 %), les pneumonies (15,6 %) et les bactériémies (11,4 %).

2.2 Prise en charge actuelle

L'antisepsie cutanée avant un acte invasif joue un rôle important dans la stratégie thérapeutique de prévention des IAS. Elle vise à réduire les micro-organismes présents sur la peau et ainsi prévenir la survenue d'infections locales ou systémiques, qui peuvent être graves et entraîner des conséquences sur le pronostic vital et fonctionnel du patient.

¹ SF2H. Antisepsie de la peau saine avant un geste invasif chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Mai 2016.

² HAS. Évaluation de la prévention des infections associées aux soins selon le référentiel de certification. Certification des établissements de santé. Fiche thématique. Infections associées aux soins. Mise à jour Mars 2022.

Les recommandations nationales de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H)¹, préconisent l'utilisation d'une solution alcoolique d'antiseptique comme traitement de première intention dans l'antisepsie cutanée avant un geste chirurgical sur peau saine, l'insertion d'un cathéter intravasculaire ou sous cutané, la réalisation d'un cathétérisme péridural ou péri-nerveux ou un prélèvement pour hémoculture.

Les recommandations nationales de la SF2H sur les bonnes pratiques de l'antisepsie chez l'enfant préconisent pour la préparation de la peau pour tout acte invasif à haut niveau de risque infectieux y compris la préparation du champ opératoire, l'application de produits à base de povidone iodée (seule ou en solution alcoolique) chez l'enfant âgé de plus de 30 mois³.

Les solutions antiseptiques alcooliques commercialisées en France dans l'antisepsie de la peau saine avant des interventions médicales invasives (y compris la chirurgie) sont :

- la povidone iodée en solution alcoolique,
- la chlorhexidine en solution alcoolique.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents de PERPRUP (povidone iodée et alcool isopropylique) sont nombreux et comprennent toutes les solutions antiseptiques alcooliques, à base de povidone iodée ou de chlorhexidine (quelle que soit la concentration), utilisé en 1ère intention dans l'antisepsie de la peau saine avant des interventions médicales invasives (y compris la chirurgie) :

- **Solution antiseptiques alcooliques à base de povidone iodée :**
 - BETADINE ALCOOLIQUE 5 %, solution pour application cutanée
 - BETADINE ALCOOLIQUE 5 %, solution pour application cutanée en récipient unidose
 - BETADINE ALCOOLIQUE 200 mg, compresse imprégnée (en arrêt de commercialisation depuis 2022)
- **Solutions antiseptiques alcooliques à base de chlorhexidine :**
 - BISEPTINE, solution pour application locale et génériques,
 - CHLORAPREP, solution pour application cutanée avec applicateur,
 - CHLORAPREP COLORE, solution pour application cutanée avec applicateur,
 - CHLORHEXIDINE DIGLUCONATE/ALCOOL ISOPROPYLIQUE GILBERT HEALTHCARE 2 g/70 ml pour 100 ml, solution pour application cutanée
 - CHLORHEXIDINE ALCOOLIQUE GILBERT HEALTHCARE 0,5 %, solution pour application cutanée
 - GLUCONATE DE CHLORHEXIDINE ALCOOLIQUE GIFRER A 0,5 % AVEC COLORANT, solution pour application cutanée
 - GLUCONATE DE CHLORHEXIDINE ALCOOLIQUE A 0,5 % INCOLORE GIFRER, solution pour application cutanée
 - HIBITANE CHAMP 0,5 %, solution pour application locale (en arrêt de commercialisation depuis 2017)
 - SEPTEAL, solution pour application locale.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

³ SF2H. Guide des bonnes pratiques de l'antisepsie chez l'enfant. Mai 2007.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les solutions alcooliques à base de povidone iodée et de chlorhexidine compte tenu des infections associées aux soins qui surviennent malgré l'utilisation de ces solutions antiseptiques. Il persiste donc un besoin à disposer de solutions antiseptiques efficaces et bien tolérées pour réduire le risque d'infections associées aux soins et la mortalité liée à ces infections.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de PERPRUP (povidone iodée, alcool isopropylique) repose sur :

- une étude pivot (SUR-19IPVPV01), comparative versus placebo et comparateur actif, randomisée, en simple aveugle (patients uniquement), monocentrique, réalisée chez 80 patients avec une peau saine avant des interventions médicales invasives dont l'objectif principal était d'évaluer l'activité antimicrobienne immédiate (10 minutes) et persistante (6 heures) de PREVAIL-FX (povidone iodée, alcool isopropylique) ;
- deux études issues de la littérature avec le produit PREVAIL-FX (povidone iodée, alcool isopropylique) dont les objectifs principaux étaient de documenter la persistance antimicrobienne de PERPRUP sur la peau.

Comme PERPRUP, PREVAIL-FX (commercialisé aux Etats-Unis) est une solution de povidone iodée à 8,3 % et d'alcool isopropylique à 72,5 %, contenue dans un applicateur mais contrairement à PERPRUP, la solution n'est pas stérile et l'applicateur est légèrement différent de celui de PERPRUP.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude SUR-19IPVPV01

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude ayant comparé PREVAIL-FX (povidone iodée, alcool isopropylique) à un placebo et comparateur actif (iode povacrylex + alcool isopropylique), randomisée, en simple aveugle (patients uniquement), monocentrique (Etats-Unis), réalisée chez 80 patients avec une peau saine avant des interventions médicales invasives dont l'objectif principal était d'évaluer l'activité antimicrobienne immédiate (10 minutes) et persistante (6 heures) de PREVAIL-FX.

Le schéma de l'étude a été fait selon le protocole standardisé ASTM E1173 « Evaluation of Preoperative, Precatheterization, or Preinjection Skin Preparations ».

Les patients sélectionnés ont été soumis à une période de restriction de traitement (antimicrobiens, antibiotiques...) et de produits pouvant interférer avec l'étude (produits d'hygiène, produits ménagers, bains en piscine...), d'au moins 14 jours. Avant le début de la période de restriction des produits, les participants ont reçu une trousse contenant des produits de soins personnels non antimicrobiens à usage exclusif pendant l'étude.

Après la période de restriction du produit et au moins 3 jours avant le jour du traitement, les critères d'inclusion et d'exclusion ont, à nouveau, été évalués.

Les patients dont les échantillons de référence, prélevés sur les 4 sites de traitement, c'est-à-dire les 2 côtés opposés (droite et gauche) de l'abdomen et/ou de l'aîne, répondaient aux valeurs minimales

décrites dans les critères d'inclusion ont été informés et invités à participer à la phase d'application du traitement à l'étude (jour de traitement). Le jour du traitement a été programmé au plus tôt 72 heures après le prélèvement de l'échantillon de référence.

L'étude a débuté le 15/12/2019 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 28/12/2020.

Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- âge ≥ 18 ans,
- volontaire sain,
- aucun trouble systémique ou dermatologique qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait interférer avec les résultats de l'étude ou augmenter le risque d'EI,
- le jour du screening, avoir une numération bactérienne minimale de $3,00 \log_{10}/\text{cm}^2$ sur l'abdomen et de $5,00 \log_{10}/\text{cm}^2$ sur l'aîne.

Traitements reçus

Au cours de la période de traitement de l'étude les patients ont été randomisés pour recevoir 2 des 4 traitements de l'étude, codés A, B, C, D et E, sur les sites bilatéraux de l'abdomen et/ou de l'aîne :

- A : povidone iodée alcoolique (povidone iodée 8,3 % + alcool isopropylique 72,5 %) utilisée en un temps avec un applicateur PREVAIL-FX de 10,5 ml,
- B : solution saline stérile appliquée à l'aide d'un applicateur BD de 10,5 ml (groupe témoin négatif),
- C : iode povacrylex 0,7 % associé à l'alcool isopropylique à 74 % utilisé avec un applicateur DURAPREP 3M de 6 ml (non commercialisé en France),
- D : povidone iodée alcoolique à faible dose (6 ml),
- E : povidone iodée alcoolique en application courte (30 secondes sur l'aîne).

Le traitement expérimental à faible dose a été appliqué uniquement sur l'abdomen et le traitement expérimental en application courte a été appliqué uniquement sur l'aîne.

Les traitements ont été appliqués selon le protocole suivant :

- le traitement A et B ont été appliqués localement pendant 2 minutes sur une zone de 2 cm x 5 cm sur l'aîne et pendant 30 secondes sur une zone de 5 cm x 5 cm sur l'abdomen,
- le traitement C a été appliqué en une seule application uniforme. La zone d'application était une zone de 2 cm x 5 cm sur l'aîne et une zone de 5 cm x 5 cm sur l'abdomen,
- le traitement D a été appliqué localement pendant 30 secondes sur une zone de 5 cm x 5 cm de l'abdomen,
- le traitement E a été appliqué localement pendant 30 secondes sur une zone de 2 cm x 5 cm sur l'aîne.

Les produits ont été appliqués sur les sites selon un calendrier de randomisation généré par ordinateur. Les échantillons post-préparation ont été prélevés à 30 secondes (± 5 secondes), 10 minutes (± 30 secondes) et 6 heures (± 30 minutes) après un temps de séchage de la zone d'asepsie de 3 minutes.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la réduction en \log_{10} CFU⁴/cm² des micro-organismes cutanés résidents après l'application du traitement expérimental (10 minutes et 6 heures après l'application) sur l'abdomen et/ou l'aîne.

Les résultats sont purement descriptifs sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm) définie par les participants traités ayant rempli les valeurs de référence du jour de traitement. Aucune analyse comparative n'était prévue au protocole.

Population de l'étude

Un total de 80 patients a été randomisé pour recevoir selon la localisation corporelle au niveau de l'abdomen et de l'aîne :

- le traitement A (n = 40),
- le traitement B (n = 40),
- le traitement C (n = 39),
- le traitement D (n = 41).

Les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre les différents groupes. L'âge moyen était de 40,4 ans et 56,3 % des patients étaient de sexe masculin.

Résultats sur le critère de jugement principal (données descriptives - population ITTm)

Dix minutes après l'application de la **povidone iodée en solution alcoolique PREVAIL-FX**, la réduction logarithmique moyenne des micro-organismes cutanés résidents par rapport à la valeur à l'inclusion a été supérieure au standard d'activité, fixé à 2 \log_{10} pour l'abdomen et à 3 \log_{10} pour l'aîne :

- réduction de 2,95 \log_{10} (IC_{95%} = [2,78 ; 3,13]) pour l'abdomen,
- réduction de 3,65 \log_{10} (IC_{95%} = [3,34 ; 3,96]) pour l'aîne.

Dix minutes après l'application de la **povidone iodée en solution alcoolique DURAPREP**, la réduction logarithmique moyenne des micro-organismes cutanés résidents par rapport à la valeur à l'inclusion a été supérieure au standard d'activité, fixé à 2 \log_{10} pour l'abdomen et inférieur au standard d'activité fixé à 3 \log_{10} pour l'aîne :

- réduction de 2,80 \log_{10} (IC_{95%} = [2,59 ; 3,01]) pour l'abdomen,
- réduction de 1,64 \log_{10} (IC_{95%} = [1,39 ; 1,89]) pour l'aîne.

Dix minutes après l'application de la **solution saline**, la réduction logarithmique moyenne des micro-organismes par rapport à l'inclusion a été inférieure au standard d'activité fixé à 2 \log_{10} pour l'abdomen et inférieur au standard d'activité fixé à 3 \log_{10} pour l'aîne :

- réduction de 0,98 \log_{10} (IC_{95%} = [0,85 ; 1,12]) pour l'abdomen,
- réduction de 1,15 \log_{10} (IC_{95%} = [1,03 ; 1,27]) pour l'aîne.

Six heures après l'application de la **povidone iodée en solution alcoolique PREVAIL-FX**, la réduction logarithmique moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion a été supérieure au standard d'activité fixé à 0 \log_{10} pour l'abdomen et l'aîne :

- réduction observée de 1,89 \log_{10} (IC_{95%} = [1,63 ; 2,14]) pour l'abdomen,
- réduction observée de 2,41 \log_{10} (IC_{95%} = [2,17 ; 2,64]) pour l'aîne.

⁴ CFU : unités formant une colonie

Six heures après l'application de la **povidone iodée en solution alcoolique DURAPREP**, la réduction logarithmique moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion a été supérieure aux standards d'activité fixés à 0 log₁₀ pour l'abdomen et l'aîne :

- réduction observée de 3,22 log₁₀ (IC_{95%} = [2,94 ; 3,51]) pour l'abdomen,
- réduction observée de 2,18 log₁₀ (IC_{95%} = [1,97 ; 2,40]) pour l'aîne.

Six heures après l'application de la **solution saline**, la réduction logarithmique moyenne des micro-organismes par rapport à l'inclusion a été supérieure aux standards d'activité fixés à 0 log₁₀ pour l'abdomen et l'aîne :

- réduction de 0,77 log₁₀ (IC_{95%} = [0,62 ; 0,92]) pour l'abdomen,
- réduction de 1,11 log₁₀ (IC_{95%} = [0,95 ; 1,28]) pour l'aîne.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude SUR-19IPVPV01.

3.2.2 Données issues de la littérature

3.2.2.1 Tuuli et al., 2016⁵

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, monocentrique (Etats-Unis), ouverte, ayant pour objectif de comparer l'efficacité de la préparation préopératoire de la peau à l'aide de chlorhexidine alcoolique ou de povidone iodée alcoolique pour la prévention des infections du site chirurgical lors d'une césarienne.

Les patients inclus dans cette étude étaient des femmes enceintes ayant accouché par césarienne au *Washington University Medical Center* de Saint-Louis entre septembre 2011 et juin 2015.

Au total, 1147 patientes ont été randomisées avec 572 patientes dans le groupe chlorhexidine alcoolique (CHLORAPREP : gluconate de chlorhexidine à 2 % et alcool isopropylique à 70 %) et 575 dans le groupe povidone iodée alcoolique (PREVAIL-FX : solution de povidone iodée à 8,3 % dans de l'alcool isopropylique à 72,5 % appliquée à l'aide d'un dispositif).

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant une infection superficielle ou profonde du site chirurgical dans les 30 jours suivant l'accouchement par césarienne. Le diagnostic a été posé par le médecin traitant et vérifié au moyen d'un examen des dossiers médicaux par l'investigateur principal, qui n'était pas au courant des affectations des groupes d'étude.

Parmi les 1 082 patientes (94,3 %) ayant terminé les 30 jours de suivi (538 dans le groupe chlorhexidine alcoolique et 544 dans le groupe povidone alcoolique), il a été observé moins d'infections du site opératoire dans le groupe chlorhexidine alcoolique que dans le groupe povidone iodée alcoolique : 23/538 (4,0 %) versus 42/544 (7,3 %) (RR = 0,55 ; IC_{95%} [0,34 ; 0,90] ; p = 0,02).

La portée de ces résultats est limitée compte tenu caractère monocentrique et ouvert de l'étude.

⁵ Tuuli MG, Liu J, Stout MJ, Martin S, Cahill AG, Odibo AO, Colditz GA, Macones GA. A Randomized Trial Comparing Skin Antiseptic Agents at Cesarean Delivery. *N Engl J Med*. 2016 Feb 18;374:647-55.

3.2.2.2 Jeng et al., 2001⁶

Compte tenu des nombreuses limites méthodologiques de cet essai (réalisé *in vitro*, faible échantillon, formulation différente de celle de PERPRUP, absence d'hypothèses statistiques et de comparaison avec BETADINE, povidone iodée), il ne sera pas détaillé dans le présent avis.

3.2.2.3 Beausoleil et al., 2022⁷

Compte tenu des nombreuses limites méthodologiques de cette étude (formulation différente de celle PERPRUP, absence d'hypothèses statistiques et de comparaison avec CHLORAPREP, points temporels d'évaluation différents entre les deux groupes), elle ne sera pas détaillée dans le présent avis.

3.3 Profil de tolérance

Etude SUR-19IPVPV01

Aucun événement indésirable n'a été observé dans cette étude.

Aucune irritation cutanée n'a été observée durant l'étude, quel que soit le groupe de traitement. Tous les scores de réaction cutanée étaient de "0" pour toutes les évaluations (érythème, œdème, éruption cutanée et sécheresse) au départ, 30 secondes, 10 minutes et 6 heures après l'application du traitement.

Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance issues du PSUR⁸ couvrant la période du 01/07/2023 au 30/09/2023. L'analyse de ces données n'ont pas permis d'identifier de nouveau signal de tolérance.

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Selon le RCP, la fréquence des effets indésirables a été classées de la façon suivante :

- rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) : hypersensibilité, érythème, irritations cutanées, prurit, vésicules, éruption cutanée, papules et dermatite de contact ;
- très rare ($< 1/10\ 000$) : réactions anaphylactiques, hyperthyroïdie et angioœdème ;
- indéterminée : acidose métabolique, hypothyroïdie, déséquilibre électrolytique, brûlures chimiques, brûlures thermiques, dermatite exfoliative, insuffisance rénale.

PERPRUP ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 1 an en raison du risque d'irritation cutanée et d'absorption accrue du médicament entraînant une hypothyroïdie temporaire.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de PERPRUP (povidone iodée, alcool isopropylique) (version 1.2, 22/03/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

⁶ Jeng DK. A new, water-resistant, film-forming, 30-second, one-step application iodophor preoperative skin preparation. Am J Infect Control. 2001 Dec;29(6):370-6.

⁷ Beausoleil C, Comstock SL, Werner D, Li L, Eby JM, Zook EC. Antimicrobial persistence of two alcoholic preoperative skin preparation solutions. J Hosp Infect. 2022;129:8-16.

⁸ Periodic Safety Update Report

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

PERPRUP est une solution stérile filmogène contenant une association de 8,3 % d'iode sous forme de povidone iodée dans de l'alcool isopropylique à 72,5 % dans un applicateur à usage unique qui contient soit 10,5 ml soit 26 ml de solution cutanée. La taille de l'applicateur PERPRUP doit être choisie en fonction de la procédure invasive et de la zone à préparer, afin d'éviter un excès de solution et le risque d'accumulation de produit. L'intérêt en matière d'efficacité ou de tolérance de l'utilisation d'un antiseptique contenu dans une ampoule avec applicateur à usage unique par rapport à la méthode standard d'application dans le cadre d'une désinfection préopératoire n'est pas démontré.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucune étude clinique interventionnelle ou étude en vie réelle n'est programmée dans l'indication évaluée ou dans d'autres indications.

4. Discussion

Le laboratoire sollicite l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de PERPRUP (povidone iodée, alcool isopropylique) 7,25 mg/ml + 633 mg/ml, solution pour application cutanée, dans l'antisepsie de la peau saine avant des interventions médicales invasives (y compris la chirurgie). PERPRUP est une solution stérile d'iode à 8,3 % sous forme de povidone iodée dans une solution d'alcool isopropylique à 72,5 %.

Il existe de nombreuses solutions antiseptiques alcooliques commercialisées en France dans l'antisepsie de la peau saine avant des interventions médicales invasives (y compris la chirurgie) à base de povidone iodée ou de chlorhexidine, en solution alcoolique. PERPRUP a la particularité d'être contenu dans une ampoule de 10,5 ml ou 26 ml avec dispositif applicateur à usage unique.

Le laboratoire a présenté une étude clinique pivot (étude SUR-19IPVPV01) et 2 études publiées avec la solution antiseptique PREVAIL-FX (povidone iodée, alcool isopropylique). Le laboratoire a également déposé une étude relative à la persistance antimicrobienne sur la peau à 96 heures après l'application de PREVAIL-FX chez des femmes devant être opérées par césarienne (Tuuli et al, 2016). Bien que cette spécialité ait la même formulation que celle de PERPRUP, PREVAIL-FX est une solution antiseptique non stérile avec un applicateur différent de celui utilisé pour PERPRUP, ce qui limite la transposabilité des résultats en pratique clinique.

L'étude SUR-19IPVPV01 randomisée, en simple aveugle monocentrique, chez 80 volontaires sains ayant évalué 2 solution antiseptiques avec applicateur, PREVAIL-FX (povidone iodée, alcool isopropylique) et DURAPREP (iode Povacrylex [0,7 % d'iode disponible] et 74 % p/p d'alcool isopropylique,

non commercialisé en France), et une solution saline (témoin négatif), avait pour objectif d'évaluer l'activité antimicrobienne immédiate (10 minutes) et persistante (6 heures) de ces solutions avant des interventions médicales invasives sur l'abdomen et l'aîne. Les résultats de cette étude, sans comparaison statistique, sont purement descriptifs.

Les résultats sur le critère de jugement principal ont montré une réduction des micro-organismes cutanés par rapport à la valeur à l'inclusion, sur l'abdomen et l'aîne, 10 minutes et 6 heures après l'application de PREVAIL-FX (povidone iodée, alcool isopropylique), supérieures aux normes d'activité attendues, contrairement à la solution saline.

Le profil de tolérance de PERPRUP (povidone iodée, alcool isopropylique) est principalement marqué par la survenue rare de réactions cutanées (hypersensibilité, érythème, irritations cutanées, prurit, vésicules, éruption cutanée, papules et dermatite de contact) et est cohérent avec celui du produit PREVAIL-FX, commercialisé aux Etats-Unis depuis 1998, et des données cliniques publiées sur l'utilisation de la povidone iodée en solution alcoolique. Il convient de noter que contrairement à la chlorhexidine, PERPRUP à base de povidone iodée ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins d'un an en raison du risque d'irritation cutanée et d'absorption accrue du médicament entraînant une hypothyroïdie temporaire.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de PERPRUP (povidone iodée + alcool isopropylique) sur la morbi-mortalité (réduction des infections et de la mortalité post-opératoires) et la qualité de vie au regard des alternatives disponibles.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

PERPRUP est un traitement de 1^{ère} intention dans l'antisepsie de la peau saine avant des interventions médicales invasives (y compris la chirurgie) chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 1 an ou plus au même titre que les autres solutions antiseptiques alcooliques.

Il convient de noter que le Guide des bonnes pratiques de l'antisepsie chez l'enfant de 2007 de la SF2H⁹ ne recommande pas l'application en 1^{ère} intention de produits à base de povidone iodée chez l'enfant de moins de 30 mois car il existe des alternatives moins toxiques et d'efficacité comparable.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

⁹ Guide des bonnes pratiques de l'antisepsie chez l'enfant - 2007

5.3 Service Médical Rendu

- La survenue d'une infection liée aux soins peut mettre en jeu le pronostic fonctionnel voire le pronostic vital du patient.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de 1ère intention dans l'antisepsie de la peau saine avant des interventions médicales invasives au même titre que les autres solutions antiseptiques alcooliques.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'incidence des infections post-opératoires et de la mortalité liée à ces infections,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et la qualité de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et sur le parcours de soins et/ou de vie du patient,

PERPRUP (povidone iodée + alcool isopropylique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PERPRUP (povidone iodée, alcool isopropylique) 7,25 mg/ml + 633 mg/ml, solution pour application cutanée, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de PERPRUP (povidone iodée, alcool isopropylique) 7,25 mg/ml + 633 mg/ml, solution pour application cutanée sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert par les solutions alcooliques à base de povidone iodée et de chlorhexidine compte tenu des infections associées aux soins qui surviennent malgré l'utilisation de ces solutions antiseptiques,
- des données relatives à la spécialité PREVAIL-FX, solution de povidone iodée 8,3 % et d'alcool isopropylique 72,5 % (solution antiseptique de même composition que celle de PERPRUP mais non stérile) contenue dans un dispositif applicateur similaire à celui de PERPRUP, issues de l'étude prospective SUR-19IPVPV01 réalisée sur peau saine avant intervention médicale invasive, montrant une réduction du nombre de micro-organismes cutanés sur l'abdomen et l'aîne par rapport à la valeur à l'inclusion supérieures aux normes d'activité attendues, 10 minutes et 6 heures après l'application cutanée,

mais :

- de l'absence de démonstration de l'efficacité de PERPRUP sur un critère de jugement clinique pertinent tel que la réduction de l'incidence des infections du site post-opératoire,
- de l'absence de données comparatives robustes par rapport aux alternatives disponibles en France,

la Commission considère que PERPRUP (povidone iodée, alcool isopropylique) 7,25 mg/ml + 633 mg/ml, solution pour application cutanée, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres solutions antiseptiques alcooliques à base de povidone iodée disponibles.

5.5 Population cible

L'introduction de PERPRUP (povidone iodée, alcool isopropylique) dans la stratégie thérapeutique des solutions antiseptiques alcooliques n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 09/03/2011 de la spécialité CHLORAPREP COLORE¹⁰).

La population cible de PERPRUP (povidone iodée, alcool isopropylique) peut donc être estimée par le nombre d'interventions médicales invasives s'élevant à plus de 30 millions d'interventions par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

¹⁰ CHLORAPREPCOLORE - CT- 9127