



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 octobre 2011

RHINAMIDE, solution pour pulvérisation nasale
Flacon de 20 ml (CIP : 340 207-0)

BAILLY-CREAT

Ephédrine (chlorhydrate), acide benzoïque

Suite au nouvel examen faisant suite à la suspension de l'instruction de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, dans l'attente de la réévaluation du service médical rendu de l'ensemble des vasoconstricteurs par voie nasale à la demande de la Commission de la transparence, en application de l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale, l'avis du 22 septembre 2010 est modifié selon le texte ci-après.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 septembre 2010

5 octobre 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 1^{er} juin 2005 par tacite reconduction

RHINAMIDE, solution pour pulvérisation nasale
Flacon de 20 ml (CIP : 340 207-0)

BAILLY-CREAT

Ephédrine (chlorhydrate), acide benzoïque

Code ATC : R01AB05

Liste II

Date de l'AMM : 12 mars 1996

Motif de la demande : Renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ephédrine (chlorhydrate), acide benzoïque

1.2. Indications

« Traitement local de courte durée des états congestifs aigus au cours des rhinites et sinusites de l'adultes (plus de 15 ans). »

1.3. Posologie

« Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

Adulte : 1 pulvérisation dans chaque narine, 2 à 5 fois par jour.

La durée maximale du traitement est de 3 à 5 jours. »

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

Commission du 23 mars 2000

Le service médical rendu par RHINAMIDE est faible.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2010)

R	:	Système respiratoire
R01	:	Préparations nasales
R01A	:	Décongestionnants et autres préparations à usage topique
R01AB	:	Sympathomimétiques en association sauf aux corticoïdes
R01AB05	:	Ephédrine

3.2. Médicaments comparables

Il s'agit des préparations nasales et orales à visée décongestionnante comportant un vasoconstricteur sympathomimétique alpha (voir tableau page suivante).

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres médicaments indiqués dans le traitement symptomatique des rhinites :

- RHINOTROPHYL (ténoate d'éthanolamine), indiqué dans le traitement local d'appoint des affections de la muqueuse rhinopharyngée (SMR insuffisant),
- solutions de lavage des fosses nasales.

Préparations nasales et orales à visée décongestionnante comportant un vasoconstricteur sympathomimétique alpha :

Voie d'administration	Spécialité	Principe(s) actif(s)	Conditions de prescription	SMR	Indication
Vasoconstricteurs non associés					
Voie nasale	ATURGYL	oxymétazoline	Liste II	faible	Traitement local de courte durée des états congestifs au cours des rhinites et sinusites de l'adulte et de l'adolescent de plus de 15 ans
	PERNAZENE	oxymétazoline	Liste II	faible	
Voie orale	SUDAFED	pseudoéphédrine	Non listé	faible	Traitement au cours de rhumes de l'adulte et de l'adolescent de plus de 15 ans : - des sensations de nez bouché - de l'écoulement nasal clair
Vasoconstricteurs associés					
Voie nasale	DERINOX	naphtazoline prednisolone	Liste II	faible	Traitement symptomatique local de courte durée des états congestifs et inflammatoires au cours des rhinites aiguës de l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans
	DETURGYLONE	oxymétazoline prednisolone	Liste I	faible	
	RHINAMIDE	éphédrine acide benzoïque	Liste II	<u>Insuffisant</u> dans l'attente de la réévaluation de la classe	
	RHINOFLUIMUCIL	N-acétylcystéine tuaminoheptane benzalkonium	Liste II	faible dans l'attente de la réévaluation du rapport bénéfice/risque chez l'enfant par la commission d'AMM	Traitement local symptomatique des affections rhinopharyngées avec sécrétion excessive de la muqueuse (adulte et enfant > 30 mois)
Voie orale	RHINADVIL	pseudoéphédrine ibuprofène	Non listé	faible	Chez l'adolescent (15-17 ans) et l'adulte, dans le traitement symptomatique de la congestion nasale, associée à une rhinosinusite aiguë présumée virale avec céphalée et/ou fièvre
	RHINUREFLEX	pseudoéphédrine ibuprofène	Non listé	faible	

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

4.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni :

- deux études ayant évalué les propriétés pharmacodynamiques de l'éphédrine chez le sujet sain, dont il ne peut être tenu compte car elles ne permettent pas d'apprécier l'efficacité et la tolérance de RHINAMIDE chez les patients concernés par l'indication,
- une étude ayant évalué l'efficacité clinique de l'éphédrine en solution nasale versus placebo chez des patients atteints de rhinite allergique perannuelle et qui sera décrite ci-après.

Etude de Wiqar (1995)¹ :

Cette étude randomisée, en double aveugle, a évalué l'efficacité d'une solution saline d'éphédrine à 1 % administrée par voie nasale par rapport au placebo chez 118 patients atteints de rhinite allergique perannuelle. Les patients ayant d'autres affections atopiques telles que asthme, urticaire, eczéma et ceux ayant une rhinite allergique saisonnière n'ont pas été inclus.

L'étude a inclus et randomisé initialement 137 patients, répartis en 2 groupes A (n = 69) et B (n = 68). Après exclusion de 29 patients, les effectifs ont été réduits à 63 patients dans le groupe A et 55 patients dans le groupe B.

L'effectif de l'étude n'a pas été justifié dans la publication.

Dans une première phase de 4 semaines, les patients du groupe A ont été traités par éphédrine et ceux du groupe B par placebo au rythme d'une administration par lavage des fosses nasales tous les 2 jours. Dans une deuxième phase de 4 semaines, les traitements ont été intervertis.

Les critères de jugement ont été l'appréciation globale des symptômes (cotation de 0 = aggravation ou absence d'amélioration à 4 = excellente amélioration) et le débit inspiratoire nasal, évalués chaque semaine sans distinction de critère principal de jugement.

Selon les courbes d'évolution au cours du temps du score global des symptômes et du débit inspiratoire nasal, l'éphédrine a été supérieure au placebo à partir de la 2^{ème} semaine dans les deux phases de l'étude ($p \leq 0,001$).

Dans cette étude, l'éphédrine n'est pas associée à l'acide benzoïque contrairement à la formulation de RHINAMIDE, est administré en lavage des fosses nasale et non en pulvérisation nasale et est utilisée selon un schéma d'administration et une durée de traitement non conformes à l'AMM.

¹ Wiqar A and Shikh MD. Ephedrine-saline nasal wash in allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1995;96:597-600

4.2. Effets indésirables/Sécurité

Selon le RCP, les effets indésirables locaux de RHINAMIDE sont une sensation de sécheresse nasale, exceptionnellement, des manifestations allergiques.

Des effets indésirables systémiques peuvent survenir : céphalées, palpitations, tachycardie, poussée hypertensive, sueurs, crise de glaucome par fermeture de l'angle, troubles urinaires (dysurie, rétention), en particulier en cas de troubles uréthroprostatiques, anxiété, insomnie, sécheresse buccale, nausées et vomissements.

Une première enquête nationale de pharmacovigilance relative aux effets indésirables survenus avec les décongestionnants nasaux et oraux a été réalisée en 2001. A l'issue de cette enquête, les RCP de l'ensemble des décongestionnants ont été harmonisés pour faire mention notamment de la survenue exceptionnelle d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, en précisant les facteurs favorisants, l'inutilité et les risques liés à l'utilisation concomitante de deux vasoconstricteurs, et en les contre-indiquant aux enfants de moins de 15 ans.

Suite à la notification de nouveaux cas d'effets indésirables graves depuis cette enquête, en particulier des infarctus du myocarde chez des sujets jeunes et sans facteur de risque, une nouvelle enquête nationale de pharmacovigilance a été réalisée en 2007-2008 portant sur les effets indésirables cardiovasculaires des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL, par voie orale ou par voie nasale.

L'examen des résultats de cette dernière enquête a montré que ces médicaments étaient à l'origine d'effets indésirables graves cardiovasculaires tels que : infarctus du myocarde, troubles du rythme, accident ischémiques transitoires, accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragies cérébrales. Ces effets surviennent pour la plupart dans des situations de mésusage (association de 2 vasoconstricteurs, non respect de la durée de traitement et la posologie) et/ou chez des patients ayant des facteurs de risque. Toutefois, l'incidence de ces effets indésirables reste faible au regard du nombre de patients exposés.

Compte tenu des propriétés pharmacologiques des sympathomimétiques indirects ou de type alpha (vasoconstricteurs) et des effets indésirables graves répertoriés au cours des enquêtes de pharmacovigilance, les RCP de l'ensemble des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL par voie orale ou nasale ont été à nouveau harmonisés en apportant les modifications suivantes (voir détail des modifications en annexe) :

- mise en exergue de la contre-indication chez les enfants de moins de 15 ans ;
- ajout de l'information attirant l'attention des prescripteurs, des pharmaciens et des patients sur le danger de l'association de deux vasoconstricteurs et de sa contre-indication quelle que soit leur voie d'administration ;
- ajout d'une mise en garde pour que la durée de traitement soit respectée ;
- ajout d'une mise en garde sur la nécessité d'arrêter le traitement en cas de survenue d'effets indésirables cardiovasculaires ;
- mise à jour des interactions médicamenteuses contre-indiquées et déconseillées ;
- mise à jour des effets indésirables cardiovasculaires.

4.3. Conclusion

Les données cliniques fournies ont concerné une préparation d'éphédrine dont la formulation, différente de RHINAMIDE, ne comporte pas d'acide benzoïque. Cette préparation est utilisée en lavage des fosses nasales sur une période de 4 semaines alors que RHINAMIDE est une solution pour pulvérisation nasale qui doit être utilisée en traitement court. Par conséquent, ces données cliniques obtenues dans des conditions non

conformes au RCP de RHINAMIDE, ne permettent pas d'apprécier l'efficacité et la tolérance de RHINAMIDE dans son indication.

Suite à la survenue d'effets indésirables graves cardiovasculaires (infarctus du myocarde, troubles du rythme, accidents vasculaires cérébraux ischémiques, accident ischémiques transitoires, hémorragies cérébrales) avec les vasoconstricteurs à visée décongestionnante administrés par voie nasale ou orale, une enquête nationale de pharmacovigilance réalisée en 2007-2008 a conduit à l'harmonisation des RCP de l'ensemble des médicaments de la classe pour intégrer les modifications suivantes :

- mise en exergue de la contre-indication chez les enfants de moins de 15 ans ;
- ajout de l'information attirant l'attention des prescripteurs, des pharmaciens et des patients sur le danger et la contre-indication de l'association de deux vasoconstricteurs quelle que soit leur voie d'administration ;
- ajout d'une mise en garde pour que la durée de traitement soit respectée ;
- ajout d'une mise en garde sur la nécessité d'arrêter le traitement en cas de survenue d'effets indésirables cardiovasculaires ;
- mise à jour des interactions médicamenteuses contre-indiquées et déconseillées ;
- mise à jour des effets indésirables cardiovasculaires.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (cumul mobile annuel mai 2011), RHINAMIDE a fait l'objet de 7.000 prescriptions. Cette spécialité a été trop peu prescrite pour faire une analyse qualitative des données.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

La rhinopharyngite aiguë touche le plus souvent les enfants. Elle est principalement d'origine virale, bénigne, évoluant spontanément vers la guérison. Elle s'accompagne souvent d'une atteinte des muqueuses sinusiennes en plus des muqueuses nasales et pharyngées entraînant un état congestif des voies aériennes supérieures.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Intérêt de santé publique :

La rhinite et la sinusite représentent un fardeau de santé publique faible.

L'amélioration de leur prise en charge ne constitue pas un besoin s'inscrivant dans le cadre d'une priorité de santé publique établie.

Au vu des données disponibles il n'y a pas d'impact démontré de RHINAMIDE sur la morbidité ou la qualité de vie par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle de ces situations cliniques.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité RHINAMIDE.

En raison d'une efficacité insuffisamment établie et du risque, bien que rare, d'effets indésirables cardiovasculaires graves liés à présence de pseudoéphédrine, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.

Cette spécialité associe un vasoconstricteur, l'éphédrine, à un antiseptique, l'acide benzoïque, or d'après les recommandations de l'Afssaps² (2005), si l'éphédrine peut être utilisée dans le traitement symptomatique des rhinopharyngites aiguës et des sinusites aiguës de l'adulte en complément du lavage des fosses nasales et de l'aspiration des sécrétions nasales ou du mouchage et d'un traitement antipyrétique, les antiseptiques, pour leur part, ne sont pas recommandés dans cette situation clinique. Il n'a pas été démontré que cette association était supérieure à l'éphédrine seule. Par conséquent, cette association n'est pas justifiée et cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Il existe des alternatives médicamenteuses comportant un vasoconstricteur non associé.

Le service médical rendu par RHINAMIDE, solution pour pulvérisation nasale, est désormais insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

6.2. Recommandations de la commission de la transparence

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

Avis favorable à la radiation des listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics.

La Commission souhaite que, pour l'ensemble des médicaments comportant un vasoconstricteur décongestionnant nasal, les conditions de prescription et de dispensation de ces médicaments soient redéfinies par l'Afssaps et harmonisées.

² Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant, Afssaps, octobre 2005.