

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
29 mai 2013****CILOXADEx 3 mg/1mg par ml, suspension pour instillation auriculaire**

Boîte de 1 flacon compte-gouttes de 5 ml (CIP : 34009 224 397 1 6)

Laboratoire ALCON

DCI	- ciprofloxacine 3 mg - dexaméthasone 1 mg
Code ATC (année)	S02CA06 (anti-infectieux et dexaméthasone en association)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste(s) concernée(s)	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« <b>Traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants</b> • <b>Otorrhées sur aérateurs trans-tympaniques.</b> • <b>Otites aiguës externes.</b> »

SMR	<b>modéré</b>
ASMR	La spécialité CILOXADEx n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux antibiotiques locaux à usage auriculaire de la classe des fluoroquinolones (antibiotique seul sans corticoïde : ciprofloxacine ou ofloxacine) actuellement commercialisés, dans la prise en charge des otites aiguës externes et des otorrhées sur aérateurs trans-tympanique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Dans les otites aiguës externes</u>, l'antibiothérapie locale repose en première intention sur l'utilisation des antibiotiques de la classe des fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine) ou de préparation contenant des aminosides sauf en cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité. Parmi les fluoroquinolones seule la ciprofloxacine (CILOXAN ou CETRAXAL) dispose d'une AMM spécifique dans cette indication. CILOXADEx (association fixe ciprofloxacine + dexaméthasone) est une nouvelle option thérapeutique en alternative à l'usage de la ciprofloxacine seule. Cependant, le bénéfice clinique de dexaméthasone n'est pas démontré par rapport à l'usage de la ciprofloxacine seule.</li> <li>- <u>Dans les otorrhées sur aérateurs trans-tympaniques</u>, l'antibiothérapie locale repose en première intention sur l'utilisation des antibiotiques de la classe des fluoroquinolones (actuellement seule l'ofloxacine dispose d'une AMM explicite dans cette indication). La rifamycine (OTOFA) dispose également d'une AMM dans cette indication, mais elle est inactive sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> avec de fréquents échecs cliniques et microbiologiques. CILOXADEx (association fixe ciprofloxacine + dexaméthasone) est une nouvelle option thérapeutique en alternative à l'usage de la ciprofloxacine seule ou l'ofloxacine. L'addition de dexaméthasone à un antibiotique pourrait permettre un drainage plus rapide de l'otorrhée que l'antibiotique topique seul ; toutefois, le bénéfice d'un tel effet n'est pas établi et un risque lié au corticoïde (diminution de la réponse immunitaire, masquage des signes cliniques d'infection) n'est pas exclu.</li> </ul>
Recommandations	

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	Date initiale : 14/12/2012 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2012 S : Organes sensoriels S02 : Médicaments otologiques S02CA : Anti-infectieux et corticoïdes en association S02CA06 : Anti-infectieux et dexaméthasone en association
--------------------	---

## 02 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription sécurité sociale et collectivités d'une association fixe contenant un antibiotique de la famille des fluoroquinolones (ciprofloxacine) et un corticoïde (dexaméthasone) pour le traitement des « otites externes aiguës » et des « Otorrhées sur aérateurs trans-tympaniques ».

Actuellement, il existe deux spécialités à base de ciprofloxacine seule (CILOXAN et CETRAXAL). En revanche, il n'existe pas de spécialité otologique à base de dexaméthasone seule disponible sur le marché.

CILOXADEX est à ce jour la première préparation pour instillation auriculaire à base de fluoroquinolone (ciprofloxacine) et corticoïde (dexaméthasone) disposant d'une AMM dans ces indications.

## 03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

---

« CILOXADEX est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants (voir rubrique 4.2 du RCP). Voir rubrique 5.1 du RCP pour les espèces habituellement sensibles.

- Otorrhées sur aérateurs trans-tympaniques.
- Otites aiguës externes.

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

## 04 POSOLOGIE

---

### Posologie

#### Adultes et personnes âgées

Instillez quatre gouttes dans l'(les)oreille(s) atteinte(s), deux fois par jour pendant 7 jours, conformément aux différentes instructions d'instillations destinées aux patients atteints d'otorrhées sur aérateurs trans-tympaniques ou d'otites aiguës externes.

Globalement, aucune différence concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les autres patients adultes.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ce médicament ont été établies chez les enfants âgés de 6 mois et plus atteints d'otorrhées sur aérateurs trans-tympaniques et les enfants d'un an et plus atteints d'otites aiguës externes (voir rubrique 4.4 du RCP pour l'utilisation chez les enfants âgés de moins de 6 mois atteints d'otorrhées sur aérateurs trans-tympaniques et chez les enfants âgés de moins d'un an atteints d'otites aiguës externes). CILOXADEx peut être administré à la même posologie que chez les adultes (voir rubrique 5.2 du RCP).

#### Patients avec insuffisance hépatique ou insuffisance rénale

L'insuffisance hépatique ou rénale (d'intensité légère à modérée) ne modifie pas la pharmacocinétique de la ciprofloxacine ou de la dexaméthasone lors d'une administration systémique.

À la suite de l'administration auriculaire de CILOXADEx en solution auriculaire, de faibles augmentations des concentrations plasmatiques de ciprofloxacine et de dexaméthasone peuvent être observées chez les patients atteints d'altérations sévères de la fonction hépatique ou rénale. Toutefois, l'exposition systémique à la ciprofloxacine ou à la dexaméthasone étant relativement faible lors d'une administration locale auriculaire, toute augmentation des concentrations systémiques due à un dysfonctionnement rénal ou hépatique resterait nettement inférieure aux concentrations plasmatiques bien tolérées chez les enfants ou les adultes recevant des doses recommandées par voies orale ou intraveineuse.

L'adaptation posologique de ce médicament chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique ou rénal n'est pas nécessaire.

#### Mode d'administration

Instillation auriculaire (cf RCP).

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

**Les antibiotiques locaux à usage auriculaire ne doivent pas être utilisés en cas d'otite moyenne aiguë, qu'elle soit congestive ou purulente, ni dans l'otite séromuqueuse car leur intérêt n'est pas démontré dans ces situations.**

La place des antibiotiques locaux à usage auriculaire est précisée dans les dernières recommandations françaises sur « antibiothérapie locale en ORL » de juillet 2004<sup>1</sup>.

Les antibiotiques locaux à usage auriculaire ont un intérêt (réduction de la durée de la symptomatologie) au cours de situations bien définies : otite externe, otorrhée sur otite chronique à tympan ouvert, otorrhée sur aérateurs trans-tympaniques. Cependant, les antibiotiques locaux ototoxiques (aminosides) ne peuvent être utilisés qu'après avoir vérifié l'absence de perforation tympanique.

#### ➤ Otite externe

L'otite externe est une dermo-épidermite du conduit auditif externe d'origine infectieuse dont le traitement de base est un antibiotique local. L'antibiothérapie par voie générale peut y être associée dans certaines situations liées au terrain (essentiellement diabète, otite externe maligne\*) ou à l'extension loco-régionale de l'otite.

Il est souhaitable d'effectuer un examen otoscopique de bonne qualité afin d'éliminer une perforation tympanique (rare au cours des otites externes) et de réaliser, si possible, un nettoyage

---

<sup>1</sup> Disponibles sur le site de la SPILF : <http://www.infectiologie.com/site/medias/documents/consensus/2004-atb-locale-ORL-recos-afssaps.pdf>

atraumatique du conduit auditif externe. En cas de conduit rétréci, il est recommandé de mettre en place un tampon expansible dans le conduit, pour permettre une bonne pénétration des gouttes et le maintien d'une concentration locale d'antibiotiques élevée.

En raison de la rareté des perforations tympaniques au cours des otites externes, l'utilisation de préparations contenant des aminosides est licite, hormis chez les patients ayant une perforation connue ou des antécédents évocateurs de perforation. Dans ce cas, les fluoroquinolones sont efficaces et bien tolérées.

La durée du traitement est habituellement de 7 jours avec une fréquence de 2 à 4 instillations par jour. Le traitement local comporte aussi un anesthésique voire des corticoïdes, car il s'agit d'une pathologie douloureuse. En règle générale, un traitement antalgique par voie générale est nécessaire.

#### \*Cas particulier de l'otite externe maligne<sup>2</sup>

Il s'agit d'un tableau clinique rare et particulièrement grave de l'otite externe due à *P. aeruginosa* qui s'observe essentiellement chez le diabétique, mais aussi chez la personne très âgée ou l'immunodéprimé. Elle nécessite en urgence une association d'antibiotiques antipycyaniques par voie intraveineuse et une intervention chirurgicale spécialisée. Cette infection met en jeu rapidement le pronostic vital et peut laisser de lourdes séquelles (paralysie faciale notamment). Le traitement sera prolongé en sachant qu'il existe presque toujours une ostéite locorégionale.

##### ➤ Otorrhée sur otites chroniques à tympan ouvert

L'antibiothérapie locale, associée au nettoyage du conduit auditif externe, constitue la base du traitement. Les fluoroquinolones représentent le traitement de première intention en raison d'un spectre d'activité antimicrobienne adapté aux germes le plus souvent rencontrés dans cette pathologie et de l'absence d'ototoxicité. D'autres molécules (rifamycine) peuvent également être utilisées, à l'exception des aminosides (néomycine, framycétine), contre-indiqués en raison de leur ototoxicité.

Il n'y a pas lieu d'effectuer un prélèvement en première intention.

En cas d'échec, le recours à un ORL est recommandé pour prélèvement bactériologique par aspiration, plus particulièrement chez l'enfant. Dans ce cas, un traitement par voie générale peut être instauré.

##### ➤ Otorrhée sur aérateurs trans-tympaniques

L'antibiothérapie par voie générale est indiquée en cas d'otorrhée sur aérateurs trans-tympaniques lorsqu'il existe des signes généraux évocateurs d'une otite moyenne aiguë.

Lorsqu'elle est isolée sans signes généraux associés, l'antibiothérapie locale est le traitement de première intention, après nettoyage du conduit auditif externe.

L'antibiothérapie locale par fluoroquinolones est le traitement de première intention (actuellement, seule l'ofloxacine a une AMM dans cette indication). Les produits ototoxiques ne peuvent pas être utilisés dans cette situation. En cas de persistance de la symptomatologie ou de présence de signes généraux, il est recommandé de réaliser un prélèvement bactériologique par aspiration, avant le changement de gouttes auriculaires ou la mise en route d'une antibiothérapie par voie générale.

### Couverture du besoin thérapeutique

Le besoin thérapeutique est actuellement couvert par 9 spécialités d'antibiotiques locaux pour instillation auriculaire :

1. Quatre associent « polymyxine B, néomycine, et corticoïde » [ANTIBIO SYNALAR, FRAMYXONE, PANATILE, POLYDEXA]. Le libellé des indications est identique : « *Traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe.* **Ce médicament ne doit jamais être utilisé en**

<sup>2</sup>. CMIT. Otites. In E.Pilly : Vivactis Plus Ed ; 2012 : pp 163 - 167

**cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité** ». Elles ont toutes un SMR "Modéré", car association antibiotique et corticoïde.

2. Une spécialité associe Oxytétracycline, Polymyxine B, *Dexaméthasone* et Nystatine [AURICULARUM]. Le SMR est important. La justification du SMR important est la présence de Nystatine (antimycosique).
3. Une spécialité à base de rifamycine seule [OTOFA]. De ce fait ses indications comportent des réserves particulières :

*Traitement local de certaines otorrhées purulentes :*

- *sur aérateur trans-tympanique,*
- *sur cavité d'évidement,*
- *sur otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert.*

*NB : La rifamycine est inactive sur *Pseudomonas aeruginosa* avec de fréquents échecs cliniques et microbiologiques. Cette bactérie est responsable d'au moins 30 % des infections pour lesquelles la spécialité est indiquée. Remarque : Aucune étude n'a été menée dans l'otite externe.*

Son SMR est important (car antibiotique seul).

4. Enfin trois fluoroquinolones (antibiotique seul), qui permettent de couvrir toutes les indications et toutes les tranches d'âges à partir de 1 an, avec des libellés d'indications différents :

- ofloxacine [OFLOCET]
- ciprofloxacine [CILOXAN et CETRAXAL]

Ces quinolones locales sont nécessaires pour le traitement des otites externes et des infections à tympan ouvert. Elles ont toutes un SMR "important".

**CILOXADEX associe dans sa composition un antibiotique de la classe des fluoroquinolone (ciprofloxacine) et un corticoïde (dexaméthasone). De ce fait, il constitue une nouvelle option dont l'intérêt doit être évalué par rapport aux antibiotiques locaux de la classe des fluoroquinolones (antibiotique seul sans corticoïde : ciprofloxacine ou ofloxacine) actuellement commercialisés.**

## COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 05.1 Médicaments

CILOXADEx est le seul antibiotique auriculaire associant une fluoroquinole (ciprofloxacine) et un corticoïde (dexaméthasone).

#### ➤ Spécialités à usage local, contenant un antibiotique seul

Spécialités (DCI)	Indications thérapeutiques	Avis de la Commission
<b>Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones : AMM dans les <u>otites externes</u> (sans ou avec perforation tympanique) et dans les <u>otorrhées</u></b>		
CETRAXAL 2 mg/ml (ciprofloxacine), solution pour instillation auriculaire AMM : 01/08/2011 Laboratoire LEURQUIN MEDIOLANUM S.A.	« Traitement des otites aiguës externes sans perforation tympanique, dues à des bactéries sensibles à la ciprofloxacine. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »	<u>15 février 2012</u> - SMR : important - ASMR : IV dans la prise en charge des otites externes
CILOXAN 3 mg/ml (ciprofloxacine), solution auriculaire en récipient unidose AMM : 28/11/2002, rectificatif du 14/05/2008 Laboratoire ALCON	« Traitement antibactérien chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an : - des otites externes aiguës, - des otorrhées purulentes sur cavité d'évidement et sur les otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »	<u>19 octobre 2011</u> - SMR : important - ASMR : IV dans la prise en charge des otites externes et V dans les otorrhées
OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml (ofloxacine) AMM 1995 Laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE	- <u>chez l'adulte</u> : • traitement de la suppuration des cavités d'évidement, • otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert.  - <u>chez l'enfant</u> :  traitement des otorrhées purulentes : - sur aérateur transtympanique - sur cavité d'évidement - sur otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert.	<u>9 octobre 1996</u> SMR : important ASMR : III par rapport à OTOFA
<b>Antibiotique de la famille des rifamycines : AMM dans les otorrhées uniquement</b>		
OTOFA (rifamycine 260 mg/10ml) AMM : 1985 Laboratoire BOUCHARA RECORDATI	Traitement local de certaines otorrhées purulentes : • sur aérateur trans-tympanique, • sur cavité d'évidement, • sur otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert.  NB : La rifamycine est inactive sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> avec de fréquents échecs cliniques et microbiologiques. Cette bactérie est responsable d'au moins 30 % des infections pour lesquelles la spécialité est indiquée. Remarque : aucune étude n'a été menée dans l'otite externe.	- important (renouvellement d'inscription en 2006 et 2011)

- **Spécialités à usage local, contenant une association « antibiotique(s) plus corticoïde ». Les préparations contenant un antibiotique de la classe des aminosides (néomycine, framycétine) sont contre-indiquées en cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité.**

Spécialités (DCI)	Indications thérapeutiques	Avis de la Commission
<b>AMM dans les otites externes à tympan fermé</b>		
POLYDEXA (néomycine 1g soit 650 000 UI/100 ml + polymixine B 1 000 000 UI/100 ml + dexaméthasone 0,1 g/100 ml) AMM : 1977 Laboratoires BOUCHARA RECORDATI	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe. <b>Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité.</b>	- modéré (réévaluation de classe en 2000 et renouvellement d'inscription en 2006 et 2011)
CORTICETINE (framycétine 630 000 UI/100 ml + dexaméthasone 0,1 g /100 ml) AMM : 1999 Laboratoire CHAUVIN	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe. <b>Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité.</b>	- modéré (réévaluation de classe en 2000 et renouvellement d'inscription en 2007)
FRAMYXONE (framycétine 0,7 g/100 ml + polymixine B 700 000 UI/10 ml + dexaméthasone 0,1g /100 ml) AMM : 1996 Laboratoires JOLLY-JATEL	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe. <b>Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité.</b>	- modéré (réévaluation de classe en 2000 et renouvellement d'inscription en 2006 et 2011)
ANTIBIO-SYNALAR (néomycine 350 000 UI/100 ml + polymyxine B 1000 000 UI/100 ml + fluocinolone 0,025 g /100 ml) AMM : 1996 Laboratoires JOLLY-JATEL	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe. <b>Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité.</b>	- modéré (réévaluation de classe en 2000 et renouvellement d'inscription en 2006 et 2011)
AURICULARUM (oxytétracycline, polymyxine B, dexaméthasone, nystatine) AMM : 1987 Laboratoires GRIMBERG	Traitement local : · des otites externes d'origine bactérienne et/ou mycosique; · des otites chroniques : . en préopératoire pour assèchement, . en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie. <b>Contre-indication : perforation tympanique sèche</b>	- <b>important</b> (Inscription nouvelle présentation en 2005)
PANOTILE (néomycine 1g/100 ml + polymixine B 1 000 000 UI/100 ml + fludrocortisone 0,1 g/100 ml+ lidocaïne 3,2 g/100 ml) AMM : 1996 Laboratoire ZAMBON FRANCE	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe. <b>Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité.</b>	- modéré (réévaluation de classe en 2000 et renouvellement d'inscription en 2006 et 2011)

## Conclusion

**CILOXADEx** étant une solution pour usage auriculaire contenant un antibiotique de la classe des fluoroquinolone (ciprofloxacine), les comparateurs les plus pertinents sont les antibiotiques de la même classe pharmaco-thérapeutique : les spécialités **CILOXAN** (ciprofloxacine) et **CETRAXAL** (ciprofloxacine) ou **OFLOCET** (ofloxacine). Cependant, à la différence de ces antibiotiques, **CILOXADEx** contient en plus un corticoïde (dexaméthasone) dans sa composition.

Les autres comparateurs cités sont aussi pertinents, mais ils ne sont indiqués que pour les otites externes aiguës sans perforation tympanique sauf OTOFA ayant une AMM dans le traitement des otorrhées purulentes.

## 06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

### **AMM obtenues à l'étranger (Union Européenne, Etats-Unis, Australie, Japon, Canada)**

Etats-Unis : AMM en juillet 2003 pour CIPRODEX avec les mêmes indications.

Europe : Allemagne, Espagne, Danemark, Angleterre, Italie via une procédure décentralisée, incluant la France.

A la date de soumission du dossier, le médicament n'est pas pris en charge par les systèmes nationaux d'assurance maladie dans les pays de l'Union Européenne.

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

---

Sans objet.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Le dossier s'appuie sur 5 études cliniques :

- **Deux études dans le traitement de l'otite externe, sur tympan fermé**
  - une étude de phases III (C-98-18), comparant l'efficacité et la tolérance d'une solution auriculaire à base de ciprofloxacine 3mg/ml + dexaméthasone 1mg/ml (spécialité CIPRODEX, équivalent CILOXADEx) à celles d'une solution auriculaire à base de ciprofloxacine 3mg/ml seule (CILOXAN) ou une solution auriculaire à base de sulfate de polymyxine B 10 000 UI/ml, de néomycine 3,5 mg/ml et d'hydrocortisone 10 mg/ml (CORTISPORIN), pendant une durée de traitement de 7 jours. Cette étude a été réalisée aux USA entre avril 1998 et mai 2000.
  - une étude de phase III (C-98-19), comparant l'efficacité et la tolérance d'une solution auriculaire à base de ciprofloxacine 3 mg/ml + dexaméthasone 1mg/ml (spécialité CILODEX, équivalent CILOXADEx) à celles d'une solution auriculaire à base de sulfate de polymyxine B 10 000 UI/ml, de néomycine 3,5 mg/ml et d'hydrocortisone 10 mg/ml (CORTISPORIN), pendant une durée de traitement de 7 jours. Cette étude a été réalisée aux USA entre avril 1998 et juillet 1999.
- **Trois études dans le traitement de l'otorrhée sur aérateur trans-tympanique, chez des patients pédiatriques ayant une otite moyenne aiguë associée.**
  - une étude de phase II (C-99-59), comparant l'efficacité et la tolérance d'une solution auriculaire à base de ciprofloxacine 3mg/ml + dexaméthasone 1mg/ml (spécialité CIPRODEX) versus une solution auriculaire à base de ciprofloxacine 3 mg/ml seule (CILOXAN), en terme de délai pour faire cesser l'otorrhée. Cette étude de phase II, réalisée aux USA entre mars 2000 et février 2001, ne peut être considérée comme pertinente dans le cadre de cette évaluation. En effet, la dose de l'association fixe ciprofloxacine 3mg/ml + dexaméthasone évaluée (3 gouttes x 2/j) ne correspond pas à celle recommandée dans l'AMM française de CILOXADEx (4 gouttes x2/j) et le comparateur choisi (CILOXAN) n'a pas d'AMM explicite en France dans cette indication.
  - une étude de phase III (C-00-52), comparant l'efficacité et la tolérance d'une solution auriculaire à base de ciprofloxacine 3mg/ml + dexaméthasone 1mg/ml (CIPRODEX) versus ofloxacine 1,5 mg/0,5 ml, solution auriculaire en récipient unidose (spécialité FLOXIN, équivalente à OFLOCET 1,5mg/0,5ml). Cette étude a été réalisée aux USA et au Canada entre février 2001 et mai 2002. Cependant, la dose d'ofloxacine (5 gouttes x 2/j) administrée dans cette étude est inférieure à celle recommandée dans son AMM française (10 gouttes x 2/j).

- une étude de phase IV (C-02-57), comparant l'efficacité et la tolérance d'une solution auriculaire à base de ciprofloxacine 3mg/ml + dexaméthasone 1mg/ml (spécialité CIPRODEX) versus amoxicilline/ acide clavulanique per os (AUGMENTIN, amoxicilline 600 mg/ acide clavulanique 42,9 mg). Cette étude a été réalisée aux USA entre mai 2003 et mai 2004. Elle ne peut être considérée comme pertinente dans le cadre de cette évaluation en raison du choix du comparateur et de la faiblesse des effectifs inclus. De plus, le rapport amoxicilline/acide clavulanique de l'AUGMENTIN (rapport 14/1) utilisé comme comparateur ne correspond pas à celui des spécialités à base d'amoxicilline/acide clavulanique per os (rapport 8/1) commercialisées en France.

Aussi, seule l'étude de phase III (C-00-52) sera prise compte dans le cadre de cette évaluation pour apprécier la quantité d'effet de l'association fixe ciprofloxacine 3mg/ml + dexaméthasone 1mg/ml, en instillation auriculaire, dans le traitement de l'otorrhée sur aérateur trans-tympanique. Les résultats de l'étude de phase II (C-99-59) et ceux de l'étude de phase IV (C-02-57) sont décrits à titre indicatif.

*Note :*

- Les spécialités CIPRODEX et CILODEX évaluées dans les études cliniques ne sont pas commercialisées en France, mais sont équivalentes à CILOXADDEX en termes de composition en principe actif (dosages identiques).
- La spécialité CORTISPORIN utilisée comme comparateur dans l'otite aigüe externe n'est pas commercialisée en France ; toutefois elle a une composition proche de la catégorie de spécialités commercialisées en France composées d'associations de deux antibiotiques (aminoside + polypeptide) et d'un corticoïde, telles que POLYDEXA et PANOTILE. Mais elle ne peut être considérée comme strictement équivalente à ces spécialités compte tenu de la différence de quantité d'antibiotique (néomycine 10 g/ml dans POLYDEXA et PANOTILE versus 3,5 mg/ml dans CORTISPORIN) et de corticoïde .
- La spécialité FLOXIN (ofloxacine) utilisée comme comparateur dans l'otorrhée sur aérateur trans-tympanique n'est pas commercialisée en France ; mais est équivalente à OFLOCET 1,5mg/0,5ml, solution auriculaire en récipient unidose, en terme de composition en principe actif (dosages identiques)

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Otites externes aiguës

**Dans l'étude contrôlée de phase III (C-98-18)**, randomisée, simple aveugle (pour l'investigateur), l'efficacité de l'association fixe ciprofloxacine 3 mg/ml + dexaméthasone 1 mg/ml (CILOXADDEX) a été comparée à celle de la ciprofloxacine 3 mg/ml (CILOXAN) et d'une association fixe de sulfate de polymyxine B 10 000 UI/ml, de néomycine 3,5 mg/ml et d'hydrocortisone 10 mg/ml (CORTISPORIN), pendant une durée de traitement de 7 jours (enfants : 3 gouttes x2/j ; adultes 4 gouttes x 2/j).

L'objectif de l'étude était de démontrer :

- la non-infériorité (seuil delta = 10%) de CILOXADDEX par rapport CILOXAN et CORTISPORIN en terme de guérison clinique lors de la visite de contrôle à J+18 jours.
- la supériorité de CILOXADDEX par rapport à CILOXAN en terme de délai pour faire cesser la douleur auriculaire.

A l'inclusion, les patients devaient avoir une otite externe aiguë modérée ou sévère, être âgés d'au moins un an et présenter les symptômes suivants : œdème léger, inflammation modérée et sensibilité douloureuse.

Les patients ayant une membrane tympanique perforée ou altérée, ne pouvaient être inclus dans cette étude.

Un total de 909 patients adultes et enfants (âge moyen environ 21 ans) a été inclus dans l'étude (CILOXADDEX, n = 305, CILOXAN, n=305 et CORTISPORIN, n=299) et 712 ont été inclus dans l'analyse PP (CILOXADDEX, n = 238, CILOXAN, n=246 et CORTISPORIN, n=228). La proportion de cultures positives était similaire dans les 3 groupes (environ 70%) avec une prédominance de

*Pseudomonas aeruginosa* et de *Staphylococcus aureus*, les 2 espèces les plus fréquemment rencontrées dans cette pathologie.

- Dans l'analyse *per protocole* (PP), la non-infériorité de CILOXADEx a été démontrée en termes de guérison clinique par rapport à CILOXAN (95,4% versus 95,5% ; différence -0,15%, IC<sub>95%</sub> [-3,9 ; 3,6]) et CORTISPORIN (95,4% versus 91,2% ; différence 4,1%, IC<sub>95%</sub> [-0,4 ; 8,7]). Les résultats de l'analyse ITT (82,3% versus 82% et 81%) confortent ceux de l'analyse PP.
- Dans l'analyse ITT, il n'a pas été observé de différence entre CILOXADEx et CILOXAN sur le délai pour faire cesser la douleur auriculaire (moyenne : 7,1 jours versus 6,7 jours ; médiane : 5 jours dans les deux groupes). Les résultats de l'analyse PP (moyenne : 5,7 jours versus 5,5 jours ; médiane : 5 jours) confortent ceux de l'analyse ITT.

**Dans l'étude contrôlée de phase III (C-98-19)**, randomisée, simple aveugle (pour l'investigateur), l'efficacité de l'association fixe ciprofloxacine 3 mg/ml + dexaméthasone 1 mg/ml (CILOXADEx) a été comparée à celle d'une association fixe de sulfate de polymyxine B 10 000 UI/ml, de néomycine 3,5 mg/ml et d'hydrocortisone 10 mg/ml (CORTISPORIN), pendant une durée de traitement de 7 jours (enfants : 3 gouttes x2/j ; adultes 4 gouttes x 2/j).

L'objectif de l'étude était de démontrer la non-infériorité (seuil delta = 10%) de CILOXADEx par rapport à CORTISPORIN en termes de guérison clinique et bactériologique (éradication) lors de la visite de contrôle à J+18 jours.

A l'inclusion, les patients devaient avoir une otite externe aiguë modérée ou sévère, être âgés d'au moins un an et présenter les symptômes suivants : œdème léger, inflammation modérée et sensibilité douloureuse.

Les patients ayant une membrane tympanique perforée ou altérée, ne pouvaient être inclus dans cette étude.

Un total de 468 patients adultes et enfants (âge moyen environ 22,8 ans) a été inclus dans l'étude (CIPRODEX, n = 232, et CORTISPORIN, n=236) 393 ont été inclus dans l'analyse PP (CILOXADEx, n = 194 et CORTISPORIN, n=199). La proportion de cultures positives était similaire dans les 2 groupes (86,5%) avec une prédominance de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Staphylococcus aureus*, les 2 espèces les plus fréquemment rencontrées dans cette pathologie.

Dans l'analyse *per protocole*, la non-infériorité de CILOXADEx versus CORTISPORIN a été démontrée en termes :

- de guérison clinique (97,4% versus 93% ; différence 4,5%, IC<sub>95%</sub> [0,3 ; 8,6]).
- et d'éradication bactériologique (96,3% versus 87,9% ; différence 8,4 [2,7 ; 14,1]).

L'analyse ITT montre des pourcentages de guérison clinique de 88,8% versus 83,5% (différence 5,3%, IC<sub>95%</sub> [-0,9 ; 11,6]) et d'éradication bactériologique de 94,2% versus 85,5% (différence 8,7%, IC<sub>95%</sub> [2,5 ; 15,0]).

### **8.1.2 Otorrhée sur aérateur trans-tympanique**

**Dans l'étude contrôlée de phase III (C-00-52)**, randomisée, simple aveugle (pour l'investigateur), l'efficacité l'association fixe ciprofloxacine 3 mg/ml + dexaméthasone 1 mg/ml (CILOXADEx) a été comparée à celle de l'ofloxacine 0,3%, solution auriculaire, dans le traitement de l'otite moyenne aiguë avec otorrhée sur aérateur trans-tympanique. La durée de traitement a été de 7 jours pour CILOXADEx (4 goutte x2/j) et 10 jours pour l'ofloxacine 0,3% (5 gouttes x 2/j).

L'objectif de l'étude était de démontrer la non-infériorité (seuil delta = 10%) de CILOXADEx par rapport à l'ofloxacine en termes de guérison clinique (disparition complète de l'otorrhée) et bactériologique (éradication bactérienne) lors de la visite de contrôle à J+18-21 jours.

Les critères d'inclusion étaient : patients pédiatriques âgés de 6 mois à 12 ans, ayant une otorrhée dans les 3 semaines précédentes et un aérateur trans-tympanique depuis plus de 3 jours. Aucune antibiothérapie systémique et aucun traitement anti-inflammatoire, concomitants n'étaient autorisés pendant l'étude. Cependant, l'utilisation d'analgésique était autorisée.

Un total de 599 patients (âge moyen 2,4 ans) a été inclus dans l'étude (CIPRODEX, n = 297, et ofloxacin, n=302) et 460 ont été inclus dans l'analyse PP (235 versus 225). La durée moyenne de l'épisode d'otite moyenne aiguë a été d'environ 4,5 jours. La proportion de cultures positives était similaire dans les 2 groupes (78%) ; les germes les plus fréquemment identifiés ayant été : *Streptococcus pneumoniae* (16,8%), *Staphylococcus aureus* (13,0%), *Pseudomonas aeruginosa* (12,7%), *Haemophilus influenzae* (12,4%), *Staphylococcus epidermidis* (10,2%) et *Moraxella catarrhalis* (4,1%).

Dans l'analyse *per protocole* (PP), la non-infériorité de CILOXADEx versus ofloxacin a été démontrée en termes :

- de guérison clinique (87,9% versus 77,3% ; différence 10,7%, IC<sub>95%</sub> [3,7 ; 17,6]).
- et d'éradication bactériologique (71,1% versus 63,2% ; différence 7,9%, IC<sub>95%</sub> [-0,7 ; 16,16]).

L'analyse ITT montre des pourcentages de guérison clinique de 74,7% versus 61,3% (différence 13,5%, IC<sub>95%</sub> [6,1 ; 20,9]) et d'éradication bactériologique de 56,9% versus 49,0% (différence 7,9%, IC<sub>95%</sub> [-0,07 ; 15,9]). Chez les patients ayant une culture positive à l'inclusion, les pourcentages d'éradication bactériologique ont été de 91,7% versus 81,8% (différence 9,9 [2,8 ; 16,9]) dans l'analyse PP et de 80,3% versus 66,7% (différence 13,6%, IC<sub>95%</sub> [5,3 ; 21,9]) dans l'analyse ITT.

**Dans l'étude contrôlée de phase II (C-99-59)**, randomisée, simple aveugle (pour le patient), l'efficacité de l'association fixe ciprofloxacine 3 mg/ml + dexaméthasone 1 mg/ml (CILOXADEx) a été comparée à celle de la ciprofloxacine 3 mg/ml (CILOXAN) dans le traitement de l'otite moyenne aiguë avec otorrhée sur aérateur trans-tympanique. La durée de traitement a été de 7 jours pour CILOXADEx (3 gouttes x2/j) et CILOXAN (3 gouttes x2/j).

L'objectif de l'étude était de démontrer la supériorité de CILOXADEx par rapport à CILOXAN en terme de délai pour faire cesser l'otorrhée.

Un effectif total de 201 patients a été recruté dans l'étude, avec des âges allant de 6 mois à 12 ans (âge moyen 2,4 ans). Parmi ces patients, 192 (100 dans le groupe CILOXADEx versus 92 dans le groupe CILOXAN) ont été inclus dans l'analyse ITT et 171 (89 versus 82) dans l'analyse PP.

Les résultats de cette étude (analyse ITT) montrent une durée moyenne pour faire cesser l'otorrhée (critère principal de jugement) plus courte dans le groupe CILOXADEx (moyenne 4,1 jours ; médiane 4 jours) que dans le groupe CILOXAN (moyenne 5,4 jours ; médiane 5 jours), soit une différence moyenne de 1 jour (p<0,001). Cette différence de quantité d'effet est cliniquement peu pertinente.

**Dans l'étude contrôlée de phase IV (C-02-57)**, randomisée, simple aveugle (pour l'investigateur), l'efficacité de l'association fixe ciprofloxacine + dexaméthasone (CILOXADEx) a été comparée à celle d'une suspension orale d'amoxicilline 600 mg/ acide clavulanique 42,9 mg (AUGMENTIN) dans le traitement de l'otite moyenne aiguë avec otorrhée sur aérateur tran-stympanique. La durée de traitement a été de 7 jours pour CILOXADEx (4 goutte x2/j) et 10 jours pour l'AUGMENTIN (90 mg/kg/jour en 2 prises espacées de 12h).

L'objectif de l'étude était de décrire l'efficacité de CILOXADEx par rapport à l'AUGMENTIN 600 mg, en termes de délai pour faire cesser l'otorrhée et de guérison clinique lors de la visite de contrôle J+18.

Un effectif total de 80 patients a été recruté et inclus dans l'analyse ITT (39 dans le groupe CILOXADEx versus 41 dans le groupe AUGMENTIN), avec des âges allant de 6 mois à 12 ans (âge moyen 1,9 ans). Parmi ces patients 66 (34 versus 32) ont été inclus dans l'analyse PP.

Les résultats de cette étude montrent :

- une durée moyenne pour faire cesser l'otorrhée plus courte dans le groupe CILOXADEx (moyenne 4,9 jours ; médiane 4 jours) que dans le groupe AUGMENTIN (moyenne 8,7 jours ; médiane 7 jours), soit une différence moyenne de 3 jours (p<0,001) dans l'analyse ITT. Ce résultat est confirmé dans l'analyse PP.
- en termes de guérison clinique, une différence entre les deux traitements dans l'analyse ITT (84,6% versus 58,5% ; p=0,01) et pas dans l'analyse PP (88% versus 70%).

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

Dans les différentes études cliniques, le traitement a été bien toléré, avec une fréquence d'effets indésirables (<5%) similaire à celle des antibiotiques locaux utilisés comme comparateurs.

Dans les études cliniques de phase III réalisées dans les otites externes, le prurit a été l'effet indésirable le plus fréquemment observé (étude C-98-18 : 1,3% dans le groupe CILOXADEx versus 1,3% dans les groupes CILOXAN et CORTISPORIN ; étude C-98-19 : 1,3% versus 4,7% dans le groupe CORTISPORIN).

Dans l'étude clinique de phase III (C-00-52) versus ofloxacine 1,5 mg/0,5 ml, solution auriculaire, réalisée chez des patients ayant une otite externe sur aérateur trans-tympanique, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été la gêne au niveau de l'oreille à type de brûlure (3,4% versus 1%) et la douleur auriculaire (2,4 % versus 3%).

L'expérience clinique rapportée sur l'utilisation de la solution auriculaire de ciprofloxacine + dexaméthasone (médicament disponible aux USA depuis 2003), n'a pas mis en évidence de préoccupations majeures de sécurité d'emploi de cet antibiotique.

### **Résumé du profil de sécurité selon le RCP**

« Au cours de cinq études cliniques réalisées chez 976 patients, CILOXADEx a été administré deux fois par jour. Trois études cliniques ont inclus 439 patients atteints d'otites externes sur aérateurs trans-tympaniques et deux études cliniques ont inclus 537 patients atteints d'otites aiguës externes. Aucun effet indésirable systémique ou auriculaire grave lié à CILOXADEx n'a été rapporté dans ces études cliniques.

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables répertoriés dans le tableau ci-dessous ont été observés lors d'études cliniques ou depuis la commercialisation. Ils sont classés par système d'organes et répertoriés selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<b>Infections et infestations</b>	Peu fréquent	Candidiase, infection fongique de l'oreille
<b>Affections du système nerveux</b>	Fréquent	Dysgueusie
	Peu fréquent	Paresthésie (picotement dans les oreilles), sensation vertigineuse, céphalées, pleurs
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Fréquent	Douleur auriculaire, gêne auriculaire, prurit de l'oreille
	Peu fréquent	Hypo-acousie, acouphènes, otite externe, congestion de l'oreille
<b>Affections vasculaires</b>	Peu fréquent	Bouffée de chaleur
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Peu fréquent	Vomissements
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Peu fréquent	Exfoliation cutanée, éruption érythémateuse
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Peu fréquent	Irritabilité, fatigue
<b>Investigations</b>	Peu fréquent	Résidus de médicament
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	Peu fréquent	Occlusion du dispositif (obstruction des aérateurs trans-tympaniques)

### Description des effets indésirables sélectionnés

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les 439 patients atteints d'otorrhées sur aérateurs trans-tympaniques ont été des douleurs auriculaires (2,5 %), une gêne au niveau de l'oreille (2,5 %) et des dysgueusies (définies comme étant le goût du médicament) (1,1 %). De ces effets, seul 1 patient a dû arrêter le traitement pour la survenue d'une gêne au niveau de l'oreille.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les 537 patients atteints d'otites aiguës externes fut le prurit de l'oreille (1,5 %). Aucun patient n'a dû arrêter le traitement pour cette raison. Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (réactions anaphylactiques), dont certaines survenant après l'administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardiovasculaires, de pertes de connaissance, d'angio-œdèmes (dont œdème laryngé, pharyngé ou facial), d'obstruction des voies respiratoires, de dyspnée, d'urticaire et de démangeaisons.

Des ruptures de tendons au niveau des épaules, des mains et des tendons d'Achille, nécessitant une intervention chirurgicale ou entraînant une invalidité prolongée, ont été rapportées chez des patients traités par fluoroquinolones administrées par voie générale. Les études et l'expérience depuis la mise sur le marché des fluoroquinolones administrées par voie générale indiquent que le risque de ruptures pourrait être augmenté chez les patients traités par corticoïdes (en particulier les personnes âgées) et dans le cas où les tendons sont soumis à une tension élevée (y compris le tendon d'Achille). A ce jour, les données cliniques et depuis la mise sur le marché n'ont pas montré de lien entre l'administration auriculaire de ciprofloxacine et ces effets indésirables portant sur les tissus musculo-squelettiques et conjonctifs.

### Population pédiatrique

La sécurité de CILOXADEx a été établie chez les enfants âgés de 6 mois et plus atteints d'otorrhées sur aérateurs trans-tympaniques et chez les enfants d'un an et plus atteints d'otites aiguës externes. Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants soient les mêmes que chez les adultes ».

### Mise en grades spéciales et précaution d'emploi (Cf. rubrique 4.4 du RCP)

Il y est souligné un risque de réactions cutanées locales et d'irritation en raison de la présence de chlorure de benzalkonium.

**Une mise en garde a été intégrée indiquant que les corticoïdes peuvent diminuer la réponse immunitaire et ainsi favoriser la survenue d'infections bactériennes, virales ou fongiques. Ils peuvent masquer les signes cliniques d'une infection, empêchant toute mise en évidence d'une inefficacité de l'antibiotique ; ils peuvent également supprimer les réactions d'hypersensibilité aux substances présentes dans le médicament.**

## 08.3 Résumé & discussion

### ➤ Otites externes aiguës

Deux études randomisées, ont été conduites en simple aveugle (études C-98-18 et C-98-19) chez des patients âgés d'au moins un an (moyenne 22 ans), ayant une otite externe sur tympan fermé. L'association fixe ciprofloxacine/dexaméthasone (CILOXADEx) a été non-inférieure (seuil delta =10%) à la ciprofloxacine seule (CILOXAN) ou à une association fixe aminoside/polypeptide/corticoïde (CORTISPORIN), avec des pourcentages de guérison clinique et bactériologique supérieurs à 90% après 7 jours de traitement. Il n'a pas été observé de différence entre CILOXADEx et CILOXAN sur le délai pour faire cesser la douleur auriculaire (moyenne : 7,1 jours versus 6,7 jours ; médiane : 5 jours).

### ➤ Otorrhées sur aérateur trans-tympanique

Une étude randomisée, a été conduite en simple aveugle (étude C-00-52), chez des patients âgés de 6 mois à 12 ans (moyenne 2,4 ans), ayant une otite moyenne aiguë avec otorrhée sur aérateur trans-tympanique. L'association fixe ciprofloxacine/dexaméthasone (4 gouttes x2/j, pendant 7 jours) a été non-inférieure à l'ofloxacine 0,3% (5 gouttes x 2/j, pendant 10 jours). Dans l'analyse PP, le pourcentage de guérison clinique a été de 87,9% versus 77,3% (différence 10,7%, IC<sub>95%</sub> [3,7 ; 17,6]) ; et celui d'éradication bactériologique de 71,1% versus 63,2% (différence 7,9%, IC<sub>95%</sub> [-0,7 ; 16,16]). Cependant, la dose d'ofloxacine (5 gouttes x 2/j) administrée dans cette étude est

inférieure à celle de son AMM française (10 gouttes x 2/j) ; ce qui limite la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique française. En l'absence d'un groupe traité par ciprofloxacine seule, cette étude ne permet d'apprécier la valeur ajoutée de la dexaméthasone sur l'efficacité observée avec l'association fixe ciprofloxacine/dexaméthasone (CILOXADEx).

Une étude randomisée de phase II, a comparé en simple aveugle (étude C-99-59), l'association fixe ciprofloxacine/dexaméthasone (3 gouttes x2/j) à la ciprofloxacine (3 gouttes x2/j) pendant 7 jours. La durée moyenne pour faire cesser l'otorrhée a été plus courte avec l'association fixe ciprofloxacine/dexaméthasone qu'avec la ciprofloxacine (4,1 vs 5,4 jours ;  $p < 0,001$ ), mais cette différence est cliniquement peu pertinente.

#### ➤ Tolérance

Globalement, le traitement a été bien toléré dans les études cliniques. Aucun effet indésirable systémique ou auriculaire grave lié à CILOXADEx n'a été rapporté dans les études cliniques.

Une mise en garde a été intégrée dans le RCP, indiquant que les corticoïdes peuvent diminuer la réponse immunitaire et ainsi favoriser la survenue d'infections bactériennes, virales ou fongiques. Ils peuvent masquer les signes cliniques d'une infection, empêchant toute mise en évidence d'une inefficacité de l'antibiotique ; ils peuvent également supprimer les réactions d'hypersensibilité aux substances présentes dans le médicament (Cf. rubrique 4.4 du RCP).

## 08.4 Programme d'études

Sans objet.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

- Dans les otites aiguës externes, l'antibiothérapie locale repose en première intention sur l'utilisation des antibiotiques de la classe des fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine) ou de préparation contenant des aminosides sauf en cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité. Parmi les fluoroquinolones seule la ciprofloxacine (CILOXAN ou CETRAXAL) dispose d'une AMM spécifique dans cette indication. CILOXADEx (association fixe ciprofloxacine + dexaméthasone) est une nouvelle option thérapeutique en alternative à l'usage de la ciprofloxacine seule. Cependant, le bénéfice clinique de la dexaméthasone n'est pas démontré par rapport à l'usage de la ciprofloxacine seule.
- Dans les otorrhées sur aérateurs trans-tympaniques, l'antibiothérapie locale repose en première intention sur une fluoroquinolone (ciprofloxacine ou ofloxacine). La rifamycine (OTOFA) dispose également d'une AMM dans cette indication, mais elle est inactive sur *Pseudomonas aeruginosa* avec de fréquents échecs cliniques et microbiologiques. CILOXADEx (association fixe ciprofloxacine/dexaméthasone) est une nouvelle option thérapeutique en alternative à la ciprofloxacine seule ou à l'ofloxacine. L'addition de dexaméthasone à un antibiotique pourrait permettre un drainage plus rapide de l'otorrhée que l'antibiotique topique seul<sup>3</sup> ; toutefois, le bénéfice d'un tel effet n'est pas établi et un risque lié au corticoïde (diminution de la réponse immunitaire, masquage des signes cliniques d'infection) n'est pas exclu.

---

<sup>3</sup> Schmelzle J, Birtwhistle RV, Tan AK. Acute otitis media in children with tympanostomy tubes. *Can fam Physician*. 2008; 54 (8): 1123-7

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les otites aiguës externes et les otorrhées purulentes d'origine bactérienne ne présentent pas de caractère habituel de gravité, mais peuvent entraîner des complications invalidantes avec un risque de surdité.
- ▶ CILOXADEx, solution pour instillation auriculaire, entre dans le cadre d'un traitement curatif des otites aiguës externes et des otorrhées sur aérateurs trans-tympaniques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de CILOXADEx est moyen, compte tenu de l'absence de démonstration de l'intérêt clinique potentiel du corticoïde (dexaméthasone) dans l'association.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

#### ▶ Intérêt de santé publique attendu

En termes de santé publique, le fardeau représenté les otites externes d'origine bactérienne est faible, malgré leur fréquence, en l'absence de caractère habituel de gravité. Elles sont néanmoins sources de consultations nombreuses et d'absentéisme scolaire. Par ailleurs, le fardeau représenté par les otorrhées sur aérateurs tympaniques est faible.

La prise en charge des otites d'origine bactérienne ne figure pas parmi les priorités de santé publique établies.

Au vu des données des essais cliniques disponibles [notamment non infériorité versus ciprofloxacine seule et CORTISPORIN en cas d'otites externes aiguës ainsi que versus ofloxacine (à dose inférieure à celle de l'AMM) en cas d'otorrhées sur aérateurs tympaniques], il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de la spécialité CILOXADEx sur la morbidité dans ces indications.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CILOXADEx dans ces indications.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CILOXADEx est modéré dans les indications de l'AMM.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La spécialité CILOXADEx n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistant) par rapport aux antibiotiques locaux à usage auriculaire de la classe des fluoroquinolones (antibiotique seul sans corticoïde : ciprofloxacine ou ofloxacine) actuellement commercialisés, dans la prise en charge des otites aiguës externes et des otorrhées sur aérateurs trans-tympaniques.

## 010.3 Population cible

Selon les données de l'Observatoire de la Médecine Générale (en 2009) l'otite externe représente environ 1% des motifs de consultation en médecine générale. En 2009, chaque médecin généraliste a vu en moyenne 13,2 patients pour 15,1 actes dans l'indication otite externe<sup>4</sup>.

Si l'on rapporte ces chiffres au nombre de médecins généralistes (101896 en 2012)<sup>5</sup>, le nombre de consultation en médecine générale pour otite externe peut être estimé à environ 1 500 000. Ce chiffre ne prend pas en compte les consultations des médecins spécialistes (ORL et pédiatres). Par ailleurs, les données ne permettent pas d'estimer la fréquence de prescription d'un antibiotique au cours des consultations pour otite aiguë externe ou otorrhée sur aérateur trans-tympanique.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

► **Conditionnement** : Il est adapté aux conditions de prescription

---

<sup>4</sup> Observatoire de la Médecine Générale : Informations épidémiologiques sur les pathologies et leur prise en charge en ville. <http://omg.sfm.org/>

<sup>5</sup> INSEE : Professions de santé. Disponible sur : [http://insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref\\_id=NATTEF06103](http://insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref_id=NATTEF06103) (consulté le 9 04 13)