



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 avril 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2005 (JO du 31 janvier 2008)

DEXTRARINE PHENYLBUTAZONE, pommade
Tube 60 g (CIP : 303 022-0)

Laboratoires SANOFI-AVENTIS FRANCE

Sulfate de dextran (2 g)
Phenylbutazone (4g)

Excipients :

Ethylèneglycol monostéarate, Cétilyque alcool, Macrogol cétoatéarylique éther, Cire d'abeille blanche (E901), Graisse de laine, Polysorbate 80, Ether monoéthylque de diéthylèneglycol, Propylèneglycol (E1520), Parahydroxybenzoate de propyle sodé (E217), Parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E219), Eau purifiée

Code ATC : M02AA01 (association fixe topique en rhumatologie)

Liste II

Date de l'AMM : 22/02/1960, validée le 10 décembre 1997 (procédure nationale)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Sulfate de dextran

Phénylbutazone

1.2. Indication

« Traitement local d'appoint des tendinites »

1.3. Posologie

« Appliquer en massages légers locaux sur la zone douloureuse, jusqu'à pénétration de la pommade, 2 à 3 fois par jour. La durée du traitement ne devra pas excéder 8 jours.

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 7 ans. »

1.4. Contre-indications (Rectificatif d'AMM du 16/04/2009)

- « hypersensibilité avérée à la phénylbutazone et aux substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine, à l'un des autres constituants (parahydroxybenzoates, propylèneglycol, alcools de graisse de laine, alcool cétylique) ou à l'héparine (sulfate de dextran) ;
- en association au méthotrexate et aux anticoagulants oraux ;
- dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée ou plaie ;
- ne pas utiliser sur les muqueuses, les yeux ;
- ne pas utiliser sous un pansement occlusif. »

1.5. Mises en garde (Rectificatif d'AMM du 16/04/2009)

Mises en garde spéciales

- Ce médicament contient un dérivé pyrazolé pouvant entraîner des accidents hématologiques graves, voire mortels, tels qu'une agranulocytose :
 - L'apparition au cours du traitement d'une fièvre, angine, stomatite, d'un purpura, d'un saignement prolongé, imposent l'arrêt immédiat du médicament et le contrôle en urgence de l'hélogramme.
- La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou aux AINS. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué.
- L'existence d'hépatites graves impose l'arrêt du traitement en cas d'anomalies ou d'aggravation de la fonction hépatique mais aussi en cas d'apparition de signes cliniques d'hépatopathie.
- L'apparition d'une éruption après l'application impose l'arrêt du traitement.
- Le risque d'effets indésirables dus au passage systémique doit être pris en compte par rapport au bénéfice thérapeutique attendu, en particulier chez les patients :
 - ayant des antécédents digestifs (ulcère gastroduodénal, hernie hiatale, hémorragie digestive..)
 - sous anticoagulants ;
 - insuffisants hépatiques sévères.

Précautions d'emploi

Éviter les applications prolongées ou sur de grandes surfaces.

Ce médicament contient du propylène glycol et peut provoquer des irritations cutanées.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient de l'alcool cétylique et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).

Ce médicament contient de l'hydrox toluène butylé (présent dans les alcools de graisse de laine) et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma) ou une irritation des yeux et des muqueuses. »

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

Avis de la Commission du 19 novembre 1999

Service médical rendu par cette spécialité : faible

Avis de la Commission du 1^{er} février 2006

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Le service médical rendu de dextrarine phénylbutazone est faible dans le traitement local d'appoint des tendinites.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2011)

Cette spécialité est rattachée au code ATC suivant :

M	: Muscle et squelette
M02	: Topiques pour douleurs articulaire et musculaire
M02A	: Topiques pour douleurs articulaire et musculaire
M02AA	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens à usage topique
M02AA01	: Phénylbutazone

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas d'autre association fixe topique contenant de la phénylbutazone remboursable dans l'indication tendinite.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens à usage topique indiqués dans les tendinites.

Pour mémoire, le SMR de ces médicaments a été qualifié de modéré dans cette indication (cf. avis de 2005 relatifs au renouvellement des spécialités AINS topiques inscrites avant 1993).

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS de 2006

Aucune nouvelle donnée permettant d'apprécier le bénéfice clinique de cette association fixe dans le traitement des tendinites n'a été fournie par le laboratoire.

Aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié avec ce médicament depuis le dernier avis de la commission du 1^{er} février 2006.

Depuis le dernier avis de la Commission, le RCP de DEXTRARINE PHENYLBUTAZONE a été modifié (avril 2009) pour inclure des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi et des interactions médicamenteuses cf. 1.4 et 1.5.

Rappel des données ayant servi à l'obtention de l'AMM :

Étude¹ contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, réalisée entre mai 1988 et janvier 1989 dont l'objectif était de démontrer la supériorité de la pommade DEXTRARINE PHENYLBUTAZONE (3 applications par jour) sur le placebo chez 144 patients ayant une atteinte traumatique légère de moins de 14 heures à type de contusions, entorses.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la dextrarine phénylbutazone et le placebo sur le critère principal : le taux de guérison à 4 ou 5 jours défini par un indice composite constitué des scores d'évaluation de la douleur par le patient, de l'œdème local et de la gêne fonctionnelle évalués par l'investigateur.

Etude dans l'entorse de la cheville (1992)²

Dans cette seconde étude contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, réalisée entre septembre 1989 et janvier 1990, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre DEXTRARINE PHENYLBUTAZONE (3 applications par jour) et le placebo sur les critères d'efficacité (douleur auto-évaluée, consommation de paracétamol, qualité du traitement jugé par l'investigateur et le patient, œdème) chez 102 patients ayant une entorse de la cheville bénigne.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS, cette spécialité a fait l'objet de 16 000 prescriptions sur un an (cumul mobile annuel novembre 2010). Ce faible nombre de prescriptions ne permet pas une analyse qualitative des données.

D'après le GERS le nombre d'unités vendues de la spécialité en 2009 a été d'environ 125 000 tubes. En raison d'une rupture de stock, 50 tubes ont été vendus en 2010 et aucun début 2011.

¹ Rapport interne du laboratoire

² Rapport interne du laboratoire

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les tendinopathies sont responsables d'une douleur et d'une gêne fonctionnelle plus ou moins marquée.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement local d'appoint.

Dans deux études anciennes disponibles, sa supériorité par rapport au placebo n'a pas été démontrée. Aucune nouvelle étude permettant d'apprécier son bénéfice clinique dans le traitement des tendinites n'a été retrouvée.

Par ailleurs, la pertinence de l'association des deux principes actifs constitutifs n'est pas démontrée.

Selon le RCP, les effets indésirables de la DEXTRARINE PHENYLBUTAZONE sont :

- « réactions cutanées allergiques fréquentes (éruption, prurit, eczéma, urticaire, purpura vasculaire, dermatite)
- rare cas d'érythème polymorphe et de syndrome de Lyell

Compte tenu du risque de diffusion systémique :

- troubles hématologiques : rare cas de thrombopénie, neutropénie, anémie, leucopénie, agranulocytose, hypoplasie médullaire.
- troubles hépatiques : rare cas d'augmentation des transaminases, hépatites
- troubles digestifs : rares cas d'ulcères. »

Son rapport efficacité/effets indésirables est moins favorable que celui des autres spécialités topiques à base d'un seul AINS non pyrazolé.

Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- de l'absence de caractère majeur de gravité de ces affections ;
- d'une efficacité non établie ;
- d'une place mal établie dans la stratégie thérapeutique :

Cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

Dans le traitement d'une tendinopathie, outre l'éviction et la correction des facteurs favorisants éventuels, on peut proposer des traitements locaux (AINS, infiltration de corticoïdes) et/ou systémiques selon la localisation et la sévérité de la tendinopathie. La prise en charge chirurgicale est indiquée en cas de rupture tendineuse (rupture du tendon d'Achille, rotulien ou de l'épaule). L'utilisation d'AINS est surtout justifiée au stade aigu.

Compte tenu des effets indésirables liés à la phénylbutazone et, en l'absence de donnée clinique apportant la preuve d'un bénéfice clinique, la place de cette association fixe topique phénylbutazone et dextran n'est pas établie dans la prise en charge des tendinites.

Il existe des alternatives thérapeutiques notamment les autres topiques contenant un seul AINS non pyrazolé.

Au vu de tous ces éléments, le service médical rendu par DEXTRARINE PHENYLBUTAZONE est insuffisant au regard de celui d'autres thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement local d'appoint des tendinites.

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 dans l'indication et la posologie de l'AMM.