



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 janvier 2012

L'avis adopté par la Commission de la transparence le 5 octobre 2010 a fait l'objet d'une audition le 4 janvier 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 7 janvier 2006 (JO du 25 octobre 2007)

RHINOFLUIMUCIL, solution pour pulvérisation nasale
Flacon de 10 ml (CIP : 326 371-1)

Laboratoires ZAMBON FRANCE

N-acétylcystéine
Tuaminoheptane (sulfate)
Benzalkonium (chlorure)

Liste II

Date de l'AMM : 22/04/1983
Rectificatif : 25/04/2005 (harmonisation des RCP des vasoconstricteurs décongestionnants suite à l'enquête de pharmacovigilance)

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

N-acétylcystéine
Tuaminoheptane (sulfate)
Benzalkonium (chlorure)

1.2. Indications

« Traitement local symptomatique des affections rhinopharyngées avec sécrétion excessive de la muqueuse. »

1.3. Posologie et mode d'administration

« Adulte : 2 pulvérisations 3 à 4 fois par jour.
Enfant (au-dessus de 30 mois) : 1 pulvérisation 1 à 2 fois par jour. »

Il est à noter que la Commission d'AMM du 25 février 2010 a réévalué le rapport bénéfice/risque de RHINOFLUIMUCIL comme défavorable chez l'enfant de moins de 15 ans. Par conséquent, comme les autres vasoconstricteurs à visée décongestionnante nasale, RHINOFLUIMUCIL est désormais contre-indiqué chez l'enfant et les adolescents de moins de 15 ans. La modification du RCP n'a pas encore été notifiée à ce jour.

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

Avis de la commission du 30 novembre et du 14 décembre 1983

« Nouvelle association sous forme de gouttes nasales dont l'avantage, par rapport à la classe des solutés aqueux soufrés, renfermant un antiseptique associé à un vasoconstricteur, serait l'absence d'effet vasoconstricteur rebond et d'accoutumance. Cet avantage présumé demande à être vérifié après un usage.

Proposition d'inscription au taux de remboursement de 40 % sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics. »

Avis de la commission du 29 février 1984

« Après audition des laboratoires ARSAC, la Commission confirme qu'il n'est pas constaté actuellement d'effet rebond dans le cadre d'un traitement court pour une pathologie aiguë. »

Avis de la commission du 3 avril 1991 et du 18 juin 1997

« Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications et posologies de l'AMM. »

Avis de la commission du 27 septembre 2000

« Le niveau de service médical rendu par RHINOFLUIMUCIL est faible.
Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications et posologies de l'AMM. »

Avis de la commission du 6 septembre 2006

« Le SMR de cette spécialité reste faible dans l'indication de l'AMM.
Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM. »

Avis de la commission du 3 janvier 2007

« L'affection concernée par cette spécialité ne présente pas de caractère de gravité.
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modeste.
Cette spécialité est un médicament d'appoint.
Il existe de nombreuses alternatives. Cependant, RHINOFLUIMUCIL est le seul vasoconstricteur indiqué chez l'enfant à partir de 30 mois.
Le service médical rendu par RHINOFLUIMUCIL est faible.
Avis favorable au maintien provisoire de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'attente de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité par la commission d'AMM. »

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2011)

R	:	Système respiratoire
R01	:	Préparations nasales
R01A	:	Décongestionnants et autres préparations à usage topique
R01AB	:	Sympathomimétiques en association sauf aux corticoïdes
R01AB08	:	Tuaminoheptane

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

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

3.3. Autres médicaments et thérapeutiques à même visée

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 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
	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*	

* : SMR à la date du 21 septembre 2011 (examen initial). Le service médical rendu par ces spécialités a été réévalué en même temps que celui de RHINOFLUIMUCIL. La Commission de la transparence a considéré que leur service médical rendu était devenu insuffisant.

4 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni une étude réalisée chez l'enfant, randomisée en double aveugle, ayant comparé l'efficacité de RHINOFLUIMUCIL à celle du placebo sur l'obstruction nasale.

Critères d'inclusion : enfants âgés de 30 mois à 6 ans ayant une rhinite infectieuse présumée d'origine virale avec une obstruction nasale définie par la présence d'une respiration buccale ET une absence de buée (ou faible tache) sur un miroir de Glaetzel après lavage par l'investigateur des fosses nasales avec du sérum physiologique.

Traitements :

- RHINOFLUIMUCIL : 1 pulvérisation dans chaque narine, le matin et le soir avant le coucher pendant 5 jours.
- Placebo : idem

Critères de jugement principaux :

- pourcentage de patients ayant une obstruction nasale par la mise en évidence d'un score ≤ 2 au miroir de Glaetzel (somme des scores de chaque narine) et d'une respiration buccale 10 min après la première instillation du produit de l'étude ;
- évaluation par les parents de la présence de bruits respiratoires au cours du sommeil nocturne 1 heure après l'endormissement (disparition des bruits respiratoires modélisés par une courbe de Kaplan-Meier).

Résultats :

Un total de 209 patients a été inclus, la population en ITT étant de 206 patients (104 dans le groupe RHINOFLUIMUCIL et 102 dans le groupe placebo), définie par les patients pour lesquels un score global de Glaetzel était disponible 10 min après la première instillation du produit à l'essai.

L'âge moyen des patients était de 4 ± 1 ans. Avant le début du traitement, 48 % des patients avaient un score de Glaetzel de 2, 40% un score de 1 et 10% avaient une obstruction nasale totale.

Aucune différence significative n'a été observée entre RHINOFLUIMUCIL et le placebo en termes de pourcentage de patients ayant une obstruction nasale 12 % de patients sans obstruction nasale avec RHINOFLUIMUCIL versus 11,8% avec le placebo ($p = 0,87$).

Les bruits respiratoires nocturnes ont diminué progressivement sans différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

4.2. Effets indésirables/Sécurité

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 hémorragiques, en précisant les facteurs favorisants, l'inutilité et les risques liés à l'utilisation concomitante de deux vaso-constricteurs, et en les contre-indiquant aux enfants de moins de 15 ans.

Suite à la notification de nouveaux cas d'effets indésirables graves survenus 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 et neurologiques centraux 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 vasoconstricteurs (sympathomimétiques indirects ou de type alpha) 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 du traitement réservé aux adultes et adolescents de plus 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.

RHINOFLUIMUCIL avait cependant conservé une indication chez l'enfant à partir de 30 mois du fait d'une tolérance qui apparaissait meilleure au vu des données de pharmacovigilance et dans l'attente de données spécifiques d'efficacité et de tolérance dans cette tranche d'âge. Sur la base des nouvelles données obtenues, la Commission d'AMM du 25 février 2010 a considéré que le rapport bénéfice/risque de RHINOFLUIMUCIL était devenu défavorable chez l'enfant et les adolescents de moins de 15 ans. La modification du RCP n'a pas encore été notifiée à ce jour.

4.3. Conclusion

Une étude randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité de RHINOFLUIMUCIL versus placebo chez 206 enfants âgés de 30 mois à 6 ans ayant une rhinite infectieuse présumée d'origine virale. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux traitements sur aucun des 2 critères de jugement principal, obstruction nasale et disparition des bruits respiratoires nocturnes.

Comme pour les autres vasoconstricteurs à visée décongestionnante nasale, le rapport bénéfice/risque de RHINOFLUIMUCIL a été jugé défavorable chez l'enfant et l'adolescent de moins de 15 ans par la Commission d'AMM du 25 février 2010. La modification du RCP n'a pas encore été notifiée à ce jour.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données de l'IMS-EPPM RHINOFLUIMUCIL a fait l'objet de 6 millions de prescriptions pendant 1 an (cumul mobile annuel mai 2011). La durée de traitement moyenne prescrite a été de 6,7 jours et la posologie journalière moyenne de 8,3 pulvérisations.

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 symptomatique.

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

Cette spécialité associe un vasoconstricteur, le tuaminoheptane, à un mucolytique, la N-acétylcystéine et à un antiseptique, le chlorure de benzalkonium, or d'après les recommandations de l'Afssaps¹ (2005), si le tuaminoheptane peut être utilisé dans le traitement symptomatique des rhinopharyngites aiguës non compliquées en complément du lavage des fosses nasales et de l'aspiration des sécrétions nasales ou du mouchage et d'un traitement antipyrétique, les mucolytiques et les antiseptiques, pour leur part, ne sont pas recommandés dans cette situation clinique. Il n'a pas été démontré que l'efficacité de cette association fixe était supérieure à celle du tuaminoheptane seul.

Par ailleurs, bien que RHINOFLUIMUCIL soit encore indiqué chez l'enfant à partir de 30 mois, contrairement aux autres vasoconstricteurs dont l'indication a été restreinte aux adolescents à partir de 15 ans, aucune donnée clinique d'efficacité ou de tolérance ne permet d'étayer l'utilisation de RHINOFLUIMUCIL chez l'enfant à partir de 30 mois.

Par conséquent, cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Il existe des alternatives thérapeutiques comportant un vasoconstricteur non associé.

Le service médical rendu par RHINOFLUIMUCIL, 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.

¹ Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant, Afssaps, octobre 2005.