

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****23 janvier 2013**

*L'avis du 5 octobre 2011, adopté par la Commission de la transparence le 2 novembre 2011 a fait l'objet, dans le cadre de l'article R 163-13 du code de la sécurité sociale, d'une audition le 23 janvier 2013.
L'avis ci-après a été adopté.*

DERINOX, solution pour pulvérisation nasale**Flacon de 15 mL (CIP : 353 560-6)**

THERABEL LUCIEN PHARMA

DCI	Naphazoline (nitrate), prednisolone
Code ATC (2012)	R01AD52 (décongestionnant)
Motif de l'examen	Audition sollicitée par l'entreprise en application de l'article <u>R. 163-13</u> du code de sécurité sociale, suite au courrier d'intention de radier du 5 novembre 2012 adressé au laboratoire Thérabel Lucien Pharma, au titre du même article, par la ministre des affaires sociales et de la santé
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement symptomatique local de courte durée des états congestifs et inflammatoires au cours des rhinites aiguës de l'adulte et l'adolescents de plus de 15 ans. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	1 ^{ère} autorisation le 5 octobre 1961, validée le 5 février 1996 (procédure nationale) Date du dernier rectificatif d'AMM : 28 janvier 2011 (harmonisation des RCP des vasoconstricteurs à visée décongestionnante par voie nasale et orale suite aux enquêtes de pharmacovigilance)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

Classification ATC	2012 R Système respiratoire R01 Préparations nasales R01A Décongestionnants et autres préparations à usage topique R01AD Corticoïdes R01AD52 Prednisolone en association
--------------------	---

02 CONTEXTE

Dans son avis du 5 octobre 2011, la Commission de la transparence avait considéré que le service médical rendu par DERINOX était insuffisant sur les arguments suivants :

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

Cette spécialité associe un vasoconstricteur, la naphazoline, à un corticoïde, la prednisolone, or d'après les recommandations de l'Afssaps¹ (2005), si la naphazoline peut être utilisée 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 corticoïdes, pour leur part, ne sont pas recommandés dans cette situation clinique. Il n'a pas été démontré que cette association était supérieure à la naphazoline seule. Par conséquent, 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 DERINOX, solution pour pulvérisation nasale, est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale. »

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

Cet avis a fait l'objet d'une audition sollicitée par le laboratoire le 2 novembre 2011. A son issue, l'avis du 5 octobre 2011, considérant que le service médical rendu par ce produit était insuffisant, a été confirmé.

Une procédure de radiation a été engagée et s'est conclue par un arrêté en date du 10 juillet 2012 (JO du 17 juillet 2012) prononçant la radiation de DERINOX, à compter du 1^{er} septembre 2012, de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Le laboratoire a déposé un recours auprès du Conseil d'Etat demandant la suspension et l'annulation de cet arrêté de radiation. Par ordonnance du 5 septembre 2012, le juge des référés du Conseil d'Etat a suspendu l'exécution de l'arrêté de radiation du 10 juillet 2012.

La ministre des affaires sociales et de la santé a décidé le retrait de cet arrêté, en tant qu'il s'appliquait à DERINOX, et, par courrier du 5 novembre 2012, en application de l'article R. 163-13 du code de la sécurité sociale, a fait connaître au laboratoire son intention de radier DERINOX de la liste des spécialités remboursables. Conformément à cet article R. 163-13, le laboratoire a demandé à être entendu par la Commission de la transparence et cette audition a eu lieu le 23 janvier 2013.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement symptomatique local de courte durée des états congestifs et inflammatoires au cours des rhinites aiguës de l'adulte et l'adolescents de plus de 15 ans. »

04 POSOLOGIE

« RESERVE A L'ADULTE et AUX ADOLESCENTS DE PLUS DE 15 ANS.

Adultes et adolescents de plus de 15 ans : 1 pulvérisation dans chaque narine, 3 à 6 fois par jour.

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

Mode d'administration

Les pulvérisations nasales se font avec le flacon en position verticale, la tête légèrement penchée en avant afin d'éviter d'avaler le produit. »

05 RAPPEL DE LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La rhinopharyngite aiguë touche le plus souvent les enfants. Elle est principalement d'origine virale, bénigne, évoluant spontanément vers la guérison².

Le traitement de la rhinopharyngite non compliquée est essentiellement symptomatique et a pour objectif la disparition de la fièvre, de la rhinorrhée et de l'obstruction nasale.

La prise en charge symptomatique d'une rhinopharyngite non compliquée associe un lavage des fosses nasales au sérum physiologique et l'aspiration des sécrétions nasales à des antipyrétiques (paracétamol, aspirine). Des décongestionnants locaux à base d'éphédrine et ses dérivés ou de dérivés imidazolés peuvent également être administrés. Ces traitements doivent être prescrits en respectant les précautions d'emploi et les contre-indications.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose anti-inflammatoire et les corticoïdes par voie générale ne sont pas indiqués.

L'antibiothérapie par voie générale n'est justifiée qu'en cas de complications avérées, supposées bactériennes, otite moyenne aiguë purulente, sinusite purulente. La conjonctivite purulente ne justifie pas d'antibiothérapie par voie générale.

Place de DERINOX dans la stratégie thérapeutique de la rhinite aiguë

Il n'y a pas de place pour une association fixe d'un corticoïde, la prednisolone, et d'un vasoconstricteur, la naphazoline, dans la stratégie de traitement de la rhinite aiguë de l'adulte et de l'adolescent de plus de 15 ans.

06 AUDITION DU 23 JANVIER 2013

Le laboratoire a présenté :

- les recommandations du 18 octobre 2011 sur l'« Utilisation des vasoconstricteurs en rhinologie » émanant de la Société française d'oto-rhinolaryngologie et de chirurgie de la face et du coup (SFORL), élaborées par consensus formalisé d'experts selon la méthode recommandée par la HAS ;
- les conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance sur le « Suivi de l'enquête nationale sur les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques des spécialités à base de vasoconstricteurs à visée décongestionnante – voie orale ou nasale » (20 novembre 2012).

La Commission de la transparence a examiné le contenu des informations présentées par le laboratoire.

Elle n'a pas retenu les arguments du laboratoire fondés sur le consensus formalisé d'expert de la SFORL en raison :

- du faible niveau de preuve des recommandations mises en exergue par le laboratoire reposant sur des avis d'experts, voire des avis d'experts restreints au seul comité de pilotage du consensus ;
- du focus fait dans ce consensus sur les modalités d'emploi des vasoconstricteurs dans un cadre général, et non sur les stratégies thérapeutiques à adopter indication par indication.

Dans l'enquête française de pharmacovigilance sur les médicaments comportant un vasoconstricteur, dont les résultats ont été présentés à la réunion de la Commission nationale de

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

pharmacovigilance du 20 novembre 2012, les cas d'effets indésirables cardiovasculaires et/ou neurologiques notifiés entre le 25/11/07 et le 31/12/11 ont été analysés.

La Commission nationale de pharmacovigilance a conclu que depuis la précédente enquête, les effets indésirables cardio-vasculaires et neurologiques ont persisté et sont restés le plus souvent « graves » : 39 cas d'effets indésirables cardiovasculaires et 72 effets indésirables neurologiques sur une période de 4 ans. Par rapport à l'enquête précédente, il est noté une augmentation de la proportion des cas graves cardiovasculaires (61,5 % versus 44 % des cas cardiovasculaires) et une diminution de la proportion des cas graves neurologiques (65 % versus 93 % des cas neurologiques). Un décès a été observé chez un patient de 83 ans atteint d'une cardiopathie sévère (suite à un effet indésirable cardiovasculaire).

Un mésusage des vasoconstricteurs est retrouvé mais majoritairement avec les formes orales. Les effets indésirables cardio-vasculaires et neurologiques sont également plus souvent notifiés avec les formes orales que nasales.

Dans ses conclusions, la Commission nationale de pharmacovigilance réitère ses recommandations concernant les modalités d'emploi des vasoconstricteurs dans leur ensemble, qu'ils soient administrés par voie orale ou locale, les contre-indications, les précautions d'emploi et les restrictions concernant l'âge des patients chez lesquels un vasoconstricteur peut être prescrit :

- respecter la posologie maximale journalière et une durée maximale de traitement de 5 jours ;
- ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 15 ans (ce qui est en contradiction avec certaines des conclusions du consensus formalisé d'expert de la SFORL de 2011) mais aussi en cas d'hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée, d'antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de facteurs de risque susceptibles d'en favoriser la survenue, d'insuffisance coronarienne sévère ou d'antécédents de convulsion ;
- ne pas associer entre eux deux de ces médicaments (même administrés par des voies différentes) du fait de la dangerosité potentielle d'une telle association et de son inutilité.

En conséquence, les informations apportées par le laboratoire lors de cette audition n'ont pas conduit la Commission de la transparence à modifier son précédent avis du 2 novembre 2011

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission de la transparence confirme son avis précédent et ses conclusions, à savoir :

- avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « 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 » et aux posologies de l'AMM.

et

- avis favorable à la radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.