

ANNEXE

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Rapport d'évaluation des gouttes auriculaires associant un corticoïde à un (des) antibiotique(s) dans le traitement local des otites externes aiguës

Ce rapport d'évaluation est une vision synthétique du travail de réévaluation. Il est complété des avis par spécialités.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Spécialité	DCI	Date d'AMM (procédure)	Indication AMM (Date AMM)	Conditions de prescription	Code ATC
ANTIBIO SYNALAR	néomycine polymyxine B fluocinolone	01/07/1977 (procédure nationale)	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 cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	Liste I	S : Organes sensoriels S02 : Médicaments otologiques S02CA : Anti-infectieux et corticoïdes en association S02CA05 : acétonide de fluocinolone et anti-infectieux
CILOXADEx 3 mg/1 mg	ciprofloxacine dexaméthasone	14/12/2012 (procédure décentralisée)	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 ¹ . - Otites aiguës externes. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.	Liste I	S : Organes sensoriels S02 : Médicaments otologiques S02CA : Anti-infectieux et corticoïdes en association S02CA06 : dexaméthasone et anti-infectieux
FRAMYXONE	framycétine polymyxine B dexaméthasone	01/07/1977 (procédure nationale)	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	Liste I	S : Organes sensoriels S02 : Médicaments otologiques S02CA : Anti-infectieux et corticoïdes en association S02CA06 : dexaméthasone et anti-infectieux

¹ Cette indication fera l'objet d'un avis séparé.

PANOTILE	polymyxine B néomycine fludrocortisone lidocaïne	Autorisation du 12/11/1975, validée le 04/07/1996 (procédure nationale)	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 cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	Liste I	S : Organes sensoriels S02 : Médicaments otologiques S02CA : corticoïdes et anti-infectieux en association S02CA07 : fludrocortisone et anti-infectieux
POLYDEXA	néomycine polymyxine B dexaméthasone	Autorisation du 13/09/1977	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 cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	Liste I	S : Organes sensoriels S02 : Médicaments otologiques S02CA : Anti-infectieux et corticoïdes en association S02CA06 : dexaméthasone et anti-infectieux
AURICULARUM	oxytétracycline polymyxine B dexaméthasone nystatine	06/08/1987 (procédure nationale)	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne et/ou mycosique ; Traitement local des otites chroniques ² : - en préopératoire pour assèchement, - en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie.	Liste I	S : Organes sensoriels S02 : Médicaments otologiques S02CA : Anti-infectieux et corticoïdes en association S02CA06 : dexaméthasone et anti-infectieux

² Cette indication fera l'objet d'un avis séparé.

02 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

La Commission de la transparence (CT) de la HAS évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique) ou après saisine.

La CT est une instance scientifique composée de médecins, de pharmaciens et de spécialistes en méthodologie et en épidémiologie.

Elle a pour missions :

- de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles ;
- de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Ces missions sont définies dans le code de la sécurité sociale, en particulier aux articles R.163-2 à R.163-21, L.161-37, L. 161-39 et L. 161-41.

Selon les articles L. 162-17, L. 161-37, L.161-39, L. 161-41, L. 161-44, R. 163-2 à R. 163-21, R.161-71, R. 161-76, R. 161-85 de la sécurité sociale et L. 5123-2 et L. 5123-3 de la santé publique, les avis de la CT précisent le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu par les médicaments.

Cette évaluation est réalisée sur la base d'une analyse critique des données scientifiques disponibles selon les bases de la médecine fondée sur les preuves (*Evidence Based Medicine*) et l'avis d'experts, conformément aux indications et posologies de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

02.1 Historique et contexte de la réévaluation

A l'occasion de l'examen des demandes de renouvellement de l'inscription de plusieurs spécialités en gouttes auriculaires comportant une association antibiotique + corticoïde, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer le service médical rendu (SMR) de l'ensemble de la classe des médicaments associant un antibiotique à un corticoïde administrés par voie auriculaire dans leurs indications, notamment l'indication du traitement local de l'otite aiguë externe d'origine bactérienne. Les autres indications de CILOXADEX et AURICULARUM feront l'objet d'avis séparés.

L'otite externe est une dermo-épidermite aiguë de la peau du conduit auditif externe d'origine infectieuse. Elle est d'origine bactérienne dans 90 % des cas (*Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus* le plus souvent) et fongique dans 10 % des cas (*Aspergillus*) favorisée par de nombreux facteurs (conditions climatiques, humidité, chaleur, conduit auditif externe étroit...) et déclenchée notamment par des traumatismes locaux³. Cette infection se traduit par une inflammation très importante de l'épithélium cutané du conduit auditif externe provoquant des douleurs souvent violentes et un œdème tel qu'il peut aboutir à une obturation du conduit auditif. Le traitement recommandé est local et repose sur des gouttes antibiotiques. L'antibiothérapie par voie générale n'est pas indiquée sauf exception^{1,4,5}.

³ Référentiel de la SFORL : Traitement des otites externes bactériennes non compliquées (OEBNC) par les gouttes auriculaires

⁴ Collège Français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. Otites infectieuses de l'adulte et de l'enfant 2014. <http://campus.cerimes.fr/orl/enseignement/otalgie/site/html/cours.pdf>

⁵ Afssaps. Antibiothérapie locale en ORL. Recommandations. Juillet 2004

Il est souhaitable d'effectuer un examen otoscopique afin d'éliminer une perforation tympanique. Etant donné la rareté des perforations tympaniques au cours des otites externes, l'utilisation de préparations contenant des aminosides est justifiée, hormis chez les patients ayant une perforation connue ou des antécédents évocateurs de perforation. Dans ce cas, les fluoroquinolones sont utilisées.

La douleur est prise en charge par un traitement oral.

Le traitement local comporte aussi un anesthésique voire des corticoïdes.

En cas de suspicion d'otite externe d'origine mycosique, un traitement local avec un antimycosique est nécessaire. Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'association simultanée d'antibiotique, de corticoïde et d'un antimycosique.

Plusieurs spécialités en gouttes auriculaires antibiotiques sont disponibles, elles comportent toutes un corticoïde à l'exception d'une seule (CILOXAN, ciprofloxacine). Une spécialité comporte une trithérapie antibiotique/antimycosique/corticoïde (AURICULARUM). La Commission de la transparence souhaite réévaluer l'intérêt de ces associations dans le traitement des otites externes sur la base des données cliniques disponibles.

02.2 Rappel des précédentes évaluations

2.2.1 ANTIBIO SYNALAR

Date de l'avis (motif de la demande)	05/10/2011 Renouvellement de l'inscription
Indication	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe.
SMR (libellé)	<p>Les infections concernées par cette spécialité ne présentent pas de caractère habituel de gravité. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen dans cette indication.</p> <p>Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à ces spécialités.</p> <p>Les recommandations de l'AFSSAPS « Antibiothérapie locale en ORL » de juillet 2004, préconisent l'antibiothérapie locale comme traitement de base de l'otite externe. 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 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. 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.</p> <p>Le service médical rendu par cette spécialité reste modéré dans l'indication de l'AMM.</p>

2.2.2 CILOXADEx

Date de l'avis (motif de la demande)	23/05/2013 Inscription
Indication	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe. Otorrhées sur aérateurs trans-tympaniques
SMR (libellé)	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▀ 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 cortico�ide (dexaméthasone) dans l'association. ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques. <p>▀ Intérêt de santé publique attendu</p> <p>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.</p> <p>La prise en charge des otites d'origine bactérienne ne figure pas parmi les priorités de santé publique établies.</p> <p>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 (� 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.</p> <p>Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.</p> <p>En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CILOXADEx dans ces indications.</p> <p>Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CILOXADEx est modéré dans les indications de l'AMM.</p>

2.2.3 FRAMYXONE

Date de l'avis (motif de la demande)	05/10/2011 Renouvellement de l'inscription
Indication	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 cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité.
SMR (libellé)	<p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p> <p>Les infections concernées par cette spécialité ne présentent pas de caractère habituel de gravité.</p> <p>Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.</p> <p>Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen dans cette indication.</p> <p>Cette spécialité est un médicament de première intention.</p> <p>Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non</p>

médicamenteuses à ces spécialités.

Les recommandations de l'AFSSAPS « Antibiothérapie locale en ORL » de juillet 2004, préconisent l'antibiothérapie locale comme traitement de base de l'otite externe.

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 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.

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.

Le service médical rendu par cette spécialité **reste modéré** dans l'indication de l'AMM.

2.2.4 PANOTILE

Date de l'avis (motif de la demande)	08/11/2006 Renouvellement de l'inscription
Indication	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 cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.
SMR (libellé)	Le laboratoire n'a fourni aucune donnée susceptible de modifier le service médical rendu par rapport à celui mentionné dans le précédent avis de la Commission de la Transparence. Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence. Le service médical rendu par cette spécialité reste modéré dans l'indication de l'AMM.

2.2.5 POLYDEXA

Date de l'avis (motif de la demande)	05/10/2011 Renouvellement de l'inscription
Indication	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 cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

SMR (libellé)	Les données fournies par le laboratoire ^{6,7} ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence. Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence. Le service médical rendu par cette spécialité reste modéré dans l'indication de l'AMM.
-------------------------	--

2.2.6 AURICULARUM

Date de l'avis (motif de la demande)	20/07/2005 Inscription de la présentation en poudre et solvant pour suspension pour instillation auriculaire
Indication	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne et/ou mycosique ; Traitement local des otites chroniques⁸ : - en préopératoire pour assèchement, - en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie.
SMR (libellé)	Les otites externes d'origine bactérienne et/ou mycosique ainsi que les otites chroniques ne présentent pas de caractère habituel de gravité. Les complications peuvent être invalidantes (risque de surdité). Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif. Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité est moyen. Cette spécialité est un traitement de première intention dans les otites externes et chroniques. Il existe des alternatives pour le traitement des otites chroniques et externes d'origine bactérienne. Les deux présentations de cette spécialité sont les seuls traitements locaux de l'otite externe ou chronique d'origine mycosique. Le service médical rendu par AURICULARUM, poudre et solvant pour instillation auriculaire est important .

Date de l'avis (motif de la demande)	16/12/2015 Réévaluation du SMR à la demande de la Commission Renouvellement de l'inscription
Indication	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne et/ou mycosique ; Traitement local des otites chroniques⁹ : - en préopératoire pour assèchement, - en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie.
SMR (libellé)	<ul style="list-style-type: none"> ▀ Les otites externes d'origine bactérienne et/ou mycosique ainsi que les otites chroniques ne présentent pas de caractère habituel de gravité. Les complications peuvent être invalidantes (risque de surdité). ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative. ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi. ▀ La place de cette spécialité dans les otites externes et chroniques est très limitée.

⁶ Van Ballen et al. Clinical efficacy of three common treatments in acute otitis externa in primary care : randomised controlled trial. BMJ; 327 : 1201-5

⁷ Rosenfeld RM, Singer M, Wasserman JM, Stinnett SS. Systematic review of topical antimicrobial therapy for acute otitis externa. Otolaryngol Head Neck Surg 2006 Apr; 134 : S24-48

⁸ Cette indication fera l'objet d'un avis séparé.

⁹ Cette indication fera l'objet d'un avis séparé.

► Il existe des alternatives pour le traitement des otites chroniques et externes d'origine bactérienne.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par AURICULARUM est **modéré** dans les indications de l'AMM.

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

03.1 Médicaments

Il s'agit de l'ensemble des spécialités antibiotiques en goutte auriculaire ayant l'AMM dans le traitement local de l'otite externe aiguë.

Les spécialités disponibles sont des associations fixes antibiotique(s) + corticoïde, à l'exception de CILOXAN (ciprofloxacine seule).

La ciprofloxacine, fluoroquinolone, peut être utilisée dans les otites externes aiguës en cas de perforation tympanique, contrairement aux autres spécialités comportant un aminoside qui sont limitées aux otites externes aiguës à tympan fermé. Il existe une autre spécialité à base de fluoroquinolone en goutte auriculaire, OFLOCET (ofloxacine), qui dispose d'une AMM uniquement pour les otorrhées purulentes mais qui est utilisée dans la pratique hors AMM pour le traitement des otites externes aiguës.

Il n'existe pas de spécialités comportant un corticoïde seul ayant une AMM dans le traitement de l'otite externe aiguë.

Spécialité Laboratoire	DCI	Indication AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge oui/non
Associations antibiotique(s) + corticoïde						
ANTIBIO SYNALAR <i>Jolly Jatel</i>	néomycine polymyxine B fluocinolone	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 cas de perforation tympanique en raison du risque d'otoxicité. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	05/10/2011 RI	Modéré	Sans objet	Oui
CILOXADEx 3 mg/1 mg <i>Novartis Pharma S.A.S.</i>	ciprofloxacine dexaméthasone	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.	23/05/2013 Inscription	Modéré	ASMR V 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.	

FRAMYXONE <i>Jolly Jatel</i>	framycétine polymyxine B dexaméthasone	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	05/10/2011 RI	Modéré	Sans objet	Oui
PANOTILE <i>Zambon France</i>	polymyxine B néomycine fludrocortisone lidocaïne	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 cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	06/11/2006 RI	Modéré	Sans objet	Oui
POLYDEXA <i>Zambon France</i>	polymyxine B dexaméthasone	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 cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	05/10/2011 RI	Modéré	Sans objet	Oui
AURICULARUM <i>Grimberg</i>	oxytétracycline polymyxine B dexaméthasone nystatine	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne et/ou mycosique ; Traitement local des otites chroniques : - en préopératoire pour assèchement, - en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie.	16/12/2015 Réévaluation RI	Modéré	Sans objet	Oui

Spécialité Laboratoire	DCI	Indication AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge oui/non
Antibiotique non associé						
CILOXAN 3 mg/ml <i>Novartis Pharma S.A.S.</i>	ciprofloxacine	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.	07/10/2015 RI	Important	<u>Avis d'inscription du 19/10/2011 :</u> Compte tenu, - de l'efficacité clinique de la ciprofloxacine (CILOXAN) dans l'otite externe aiguë à tympan fermé, démontrée par rapport à l'usage d'une solution auriculaire contenant une association fixe de deux antibiotiques (aminoside/polypeptide) et d'un corticoïde, - d'une utilisation possible en cas de perforation tympanique (alors que le risque d'ototoxicité contre-indique l'usage des aminosides intra auriculaires), - d'une activité microbiologique vis-à-vis des principaux germes rencontrés dans cette pathologie (notamment <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Staphylococcus aureus</i>), - d'un bon profil de tolérance - de l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM dans cette indication en cas de tympan ouvert, la Commission de la transparence considère que la spécialité CILOXAN apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des otites externes aiguës.	Oui

03.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans les tableaux sont tous cliniquement pertinents. OFLOCET, bien que n'ayant pas l'AMM dans l'otite externe aiguë, peut être aussi considéré comme un comparateur cliniquement pertinent du fait de son utilisation fréquente, en pratique, dans cette indication.

04 DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE

Les laboratoires exploitants ont été sollicités dans le but de fournir à la HAS l'ensemble des éléments cliniques permettant de procéder à la réévaluation du SMR des spécialités en goutte auriculaire, associant un ou plusieurs antibiotiques à un corticoïde.

04.1 ANTIBIO SYNALAR

Le laboratoire a interrogé les bases de données suivantes :

- Medline et Embase via Embase natif : une recherche correspondant à la classe thérapeutique (antibiotiques et corticoïdes), associée à leur forme (gouttes auriculaires) et une autre correspondant à la même classe thérapeutique associée à leurs indications (otite externe et eczéma surinfecté).
- La base de données Cochrane : deux recherches, l'une associant la classe antibiotique et la forme galénique, l'autre associant la classe corticoïde et la forme galénique.

Le laboratoire a sélectionné les références de 7 études cliniques ayant comparé différentes associations antibiotique(s) + corticoïde à d'autres associations de ce type ou à un antibiotique seul (ofloxacin, ciprofloxacine) ou à l'acide acétique (non disponible en France). Ces études ne seront pas décrites dans la mesure où aucune n'a étudié l'association présente dans la spécialité ANTIBIO SYNALAR (néomycine, polymyxine B et fluocinolone).

04.2 FRAMIXONE

Le dossier fourni par le laboratoire est identique à celui fourni pour la spécialité ANTIBIO SYNALAR. Ces études ne seront pas décrites dans la mesure où aucune n'a étudié l'association présente dans la spécialité FRAMIXONE (framycétine, polymyxine B et dexaméthasone).

04.3 CILOXADEX

Le laboratoire a fourni les 2 études cliniques examinées lors de la demande d'inscription de CILOXADEX le 29/05/2013. L'analyse de ces études par la Commission est rappelée ci-après :

- « une étude de phases III (C-98-18), ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'une solution auriculaire à base de ciprofloxacine 3 mg/ml + dexaméthasone 1 mg/ml (spécialité CIPRODEX, équivalente à CILOXADEX) à celles d'une solution auriculaire à base de ciprofloxacine 3 mg/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.

- une étude de phase III (C-98-19), ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'une solution auriculaire à base de ciprofloxacine 3 mg/ml + dexaméthasone 1 mg/ml (spécialité CILODEX, équivalente à 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.

Note :

- Les spécialités CIPRODEX et CILODEX évaluées dans les études cliniques ne sont pas commercialisées en France, mais sont équivalentes à CILOXADEx en termes de composition en principe actif (dosages identiques).
 - La spécialité CORTISPORIN utilisée comme comparateur dans l'otite aigue 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

Dans l'étude de phase III (C-98-18), randomisée en 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 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 CILOXADEx par rapport CILOXAN et CORTISPORIN en terme de guérison clinique lors de la visite de contrôle à J+18 jours.
- la supériorité de CILOXADEx par rapport à CILOXAN en termes 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 (CILOXADEx, n = 305, CILOXAN, n = 305 et CORTISPORIN, n = 299) et 712 ont été inclus dans l'analyse PP (CILOXADEx, 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_{95%} [-3,9 ; 3,6]) et CORTISPORIN (95,4 % versus 91,2 % ; différence 4,1 %, IC_{95%} [-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 de phase III (C-98-19), randomisée en 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 CILOXADÉX 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 (CILOXADÉX, 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 CILOXADÉX versus CORTISPORIN a été démontrée en termes :

- de guérison clinique (97,4 % versus 93 % ; différence 4,5 %, IC_{95%} = [0,3 ; 8,6]).
- et d'éradication bactériologique (96,3 % versus 87,9 % ; différence 8,4, IC_{95%} = [2,7 ; 14,1]).

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

04.4 PANOTILE

Le laboratoire a fourni des données cliniques issues de la littérature concernant chacun des principes actifs de l'association qui composent la spécialité PANOTILE, en association avec d'autres principes actifs. Ces données ne seront pas décrites dans la mesure où elles ne permettent pas d'évaluer l'efficacité et l'intérêt de l'association fixe antibiotiques + corticoïde composant PANOTILE.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni les études initiales de PANOTILE, aucune autre étude clinique n'ayant été réalisée depuis 1980.

L'efficacité de PANOTILE a été étudiée dans plusieurs études cliniques effectuées pour la plupart d'entre elles entre 1970 et 1980 chez les patients souffrant de différentes maladies auriculaires.

Les indications étudiées sont les suivantes :

- Otite externe
- Otite moyenne
- Prophylaxie pré opératoire
- Traitement post-opératoire

Sterkers (1975)¹⁰ a étudié l'efficacité et la tolérance de PANOTILE dans le traitement de 58 patients âgés de 7 mois à 71 ans ayant différentes pathologies auriculaires : otite externe, otite chronique, otite chronique avec perforation, eczéma surinfecté, prévention d'une infection post-opératoire (étude ouverte, non randomisée, non publiée).

Le pourcentage global de succès cliniques (résultats « bons » ou « acceptable ») était de 94,8 % (rapport interne).

¹⁰ Rapport interne

Bebear and Vincey (1977)¹¹ dans une note thérapeutique ont décrit les résultats de traitement de 50 patients ayant des différentes pathologies otologiques dont l'otite externe et moyenne (19 cas). Quarante patients ont été traités par PANOTILE et 10 par une association antibiotique-corticoïde quotidiennement utilisée à l'époque (les substances actives ne sont pas citées dans la publication). Selon les auteurs, l'ensemble des résultats dans le groupe PANOTILE a été comparable au produit de référence avec un avantage en termes d'effet antalgique apprécié essentiellement sur le prurit.

Bouche (1978)¹², a décrit son expérience d'utilisation du PANOTILE dans le traitement des différents types d'otites chez 100 patients de 6 à 79 ans parmi lesquels 15 avaient une otite externe. Les effets positifs du PANOTILE ont été rapportés sur l'otorrhée purulente et l'otalgie.

Dans l'étude **d'Abitbol (1980)**¹³, l'efficacité de PANOTILE a été évaluée chez 118 patients ayant une des pathologies suivantes : otite externe, otite moyenne aiguë, otite chronique ou otite avec otorrhée chronique post-opératoire. PANOTILE a été administré à la posologie suivante : 3 instillations/jour de 3 gouttes pendant une durée variable de 6 à 20 jours. L'efficacité de PANOTILE a été confirmée dans 93 % des cas.

Etude **Stanic (1970)**¹⁴ a été réalisée chez 57 patients âgés de 3 à 38 ans ayant différentes pathologies auriculaires dont l'otite externe. PANOTILE a été instillé 3 fois par jour de 3 jours à 3 mois (une semaine en moyenne) selon la pathologie. L'évolution favorable de la maladie a été observée dans 52 sur 57 cas traités.

L'essai de **Pieyre (1970)**¹⁵, a porté sur 71 patients ayant des affections inflammatoires de l'oreille externe et moyenne. Ils ont été traités par PANOTILE 3 fois par jour pendant en moyenne une semaine. Les résultats sont présentés dans le tableau en fonction des affections traitées (Cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Résultats d'efficacité en fonction des affections traitées

	Bons	Améliorations	Nuls	Récidive
Prurit conduit auditif	2	-	-	-
Eczémas secs conduit auditif	10	-	-	1
Eczémas surinfectés conduit auditifs	1	-	-	1
Eczémas chroniques conduit auditif	-	1	-	1
Furoncles conduit auditif	2	-	-	-
Folliculites conduit auditif	-	-	1	-
Otites externes aiguës non purulentes	8	-	-	-
Otites externes aiguës purulentes	5	1	-	-
Otites grippales	6	-	-	-
Otites aiguës moyennes perforées	5	-	-	-
Otites moyennes chroniques réchauffées	14	-	-	-
Otites moyennes chroniques cholestéatomateuses	4	1	1	1
Surinfections cavité d'évidement	4	-	2	-
Surinfection ou infections tympanoplastie récente	2	-	-	-

¹¹ Bebear, J.P.; Vincey, P. "Le PANOTILE: nouvelles gouttes auriculaires. A propos de 50 cas." Revue de Laryngologie 1977, Vol. 98, n. 11-12

¹² Bouche J. PANOTILE et la pathologie auriculaire. Cahier d'ORL 1978, vol 13, n. 3

¹³ Abitbol J. PANOTILE en ORL courante. Gaette Medicale de France 1980, vol 87, n.2

¹⁴ Stanic S, Behandlung der Ohrentzundun gen mit dem Kombinationspreparat PANOTILE Ohrentropfen Fortschritte der Medizin 1970; 88: 910-912

¹⁵ Pieyre JM. Essai Clinique de PANOTILE sur 71 patients à la Policlinique Universitaire d' ORL de Genève. Medicine et Hygiene, 1970; 28: 1114-1115

Dans l'étude **Van den Eeckhaut et al. (1975)¹⁶**, PANOTILE a été évalué chez 50 patients ayant une affection inflammatoire ou infectieuse de l'oreille externe ou de l'oreille moyenne. PANOTILE a été utilisé à raison de 2 gouttes, 3 à 5 fois par jour de 4 à 8 jours. PANOTILE s'est révélé « très » efficace » dans 62 % des cas, « moyennement efficace » dans 32 % des cas, « inefficace » dans 4 %. Une réaction d'intolérance locale manifeste a été rapportée.

04.5 POLYDEXA

Le laboratoire a fourni une étude clinique (**Van Balem, 2003¹⁷**) randomisée en double aveugle ayant comparé l'efficacité de l'association néomycine, polymyxine B, dexaméthasone (POLYDEXA) à l'acide acétique en gouttes auriculaires dans du propylène glycol et à une association acide acétique + triamcinolone chez 213 patients atteints d'otite aiguë externe.

Chaque patient a reçu 3 gouttes de cette association 3 fois par jour. La première visite de suivi avait lieu 7 jours après la visite d'inclusion. Si le patient n'était pas guéri, le traitement était poursuivi jusqu'à la deuxième visite à 14 jours. Les patients qui n'étaient pas guéris poursuivaient le traitement jusqu'à 21 jours après quoi ils ont été considérés comme en échec de traitement.

La durée médiane de guérison a été différente entre les 3 groupes : 8,0 jours ($IC_{95\%} = [7,0 ; 9,0]$) dans le groupe acide acétique, 7,0 jours ($IC_{95\%} = [5,8 ; 8,3]$) dans le groupe triamcinolone et acide acétique et 6,0 jours ($IC_{95\%} = [5,1 ; 6,9]$) dans le groupe dexaméthasone-néomycine-polymyxine B, $p = 0,005$.

04.6 AURICULARUM

La spécialité AURICULARUM a fait l'objet de 13 études cliniques parmi lesquelles deux études randomisées ont comparé AURICULARUM à d'autres gouttes auriculaires antibiotiques, associant ou non un corticoïde dans l'otite externe. Ces études ont été précédemment examinées par la Commission de la transparence, dont les conclusions (avis du 16/12/2015) sont rappelées ci-après :

« **L'étude Yanniv** de 2002, a comparé AURICULARUM poudre à DEX-OTIC (néomycine/polymyxine/dexaméthasone), médicament non commercialisé en France, chez 67 sujets avec une otite externe. Il n'existe pas en France de spécialité à base des 3 principes actifs de DEX-OTIC.

L'étude Goldenberg de 2002 est une randomisée ouverte ayant comparé AURICULARUM à la ciprofloxacine (CILOXAN) et à la tobramycine (il n'existe pas de spécialité à base de tobramycine commercialisée en France indiquée dans le traitement des otites) chez 120 patients ayant une otite aiguë externe ayant. Le critère de jugement était un score clinique (non défini) qui devait être évalué aux 5^{ème}, 10^{ème} et 14^{ème} jours de traitement. Cependant, les résultats présentés sont ceux observés au 3^{ème} ou au 4^{ème} jour : 86 % des patients traités par AURICULARUM, 77 % des patients traités par ciprofloxacine, et 56 % des patients traités par tobramycine ont été considérés comme guéris ($p < 0,05$). Au 14^{ème} jour, 100 % des patients ont été considérés comme guéris dans les 3 groupes.

En 2005, la Commission avait indiqué qu'en raison d'une méthodologie critiquable, cette étude ne permettait pas de conclure à l'intérêt d'AURICULARUM par rapport à la ciprofloxacine et la tobramycine dans le traitement de l'otite aiguë externe.

De plus, dans ces études ouvertes, aucun critère de jugement principal n'a été défini, les échelles d'évaluation des critères de jugement ne sont pas toujours connues, les tests entre les différentes présentations sont multiples sans ajustement des valeurs de p .

¹⁶ Van Den Eeckhaut J, Monnoye, J.P. Expérimentation clinique d'une nouvelle association médicamenteuse é l'usage otologique local *Ars Medica* 1975, Vol. 30 n.2

¹⁷ Van Balen FAM, Smith WM, Zuithoff PA, et al. Clinical efficacy of three common treatments in acute otitis externa in primary care: randomised controlled trial. *Br Med J* 2003;327:1201-3.

Compte tenu des lacunes méthodologiques importantes, ces études ne permettent pas d'évaluer une éventuelle quantité d'effet d'AURICULARUM dans ses indications de l'AMM. »

05 DONNEES CLINIQUES DE TOLERANCE

05.1 ANTIBIO SYNALAR

► Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données du rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 01/12/2010 au 30/11/2013. Ces données n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

► Données du RCP

Selon le RCP, les principaux effets indésirables sont :

- Réactions locales (irritation).
- Allergie aux antibiotiques (néomycine, polymyxine B) et sensibilisation pouvant compromettre l'emploi ultérieur par voie générale d'un antibiotique apparenté. En raison de la présence de phénylmercure, risque d'eczéma de contact et de réaction d'hypersensibilité; risque d'irritation de la peau.
- Ototoxicité vestibulaire ou cochléaire en cas de tympan ouvert.
- Sélection de germes résistants et développement de mycose.

05.2 CILOXADEx

► Données issues des études cliniques

L'analyse des données de tolérance par la Commission dans son avis du 13/05/2013 est rappelée ci-après :

« 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 d'otorrhée 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 %). »

► Données du RCP

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec CILOXADEx sont une dysgueusie, une douleur et une gêne auriculaire et un prurit de l'oreille.

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 gardes spéciales et précaution d'emploi

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.

05.3 FRAMYXONE

► Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données du rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 01/04/2006 au 31/01/2011. Ces données n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

► Données du RCP

Aucune modification du RCP n'est intervenue depuis la précédente évaluation de la Commission du 05/10/2011.

Selon le RCP, les principaux effets indésirables sont :

- Réactions locales (irritation).
- Allergie aux antibiotiques (framycétine, polymyxine B) et sensibilisation pouvant compromettre l'emploi ultérieur par voie générale d'un antibiotique apparenté.
En raison de la présence de thiomersal, risque d'eczéma de contact et de réaction d'hypersensibilité; risque d'irritation de la peau.
- Ototoxicité vestibulaire ou cochléaire en cas de tympan ouvert.
- Sélection de germes résistants et développement de mycose.

05.4 PANOTILE

► Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données du PSUR couvrant la période du 01/02/2009 au 31/01/2012. Ces données n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

► Données du RCP

Aucune modification du RCP n'est intervenue depuis la précédente évaluation de la Commission du 29/02/2012.

Selon le RCP, les principaux effets indésirables sont :

- Réactions locales (irritation).
- Allergie aux antibiotiques (néomycine, polymyxine B) et sensibilisation pouvant compromettre l'emploi ultérieur par voie générale d'un antibiotique apparenté.
En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, risque d'eczéma de contact, d'irritation.
- Ototoxicité vestibulaire ou cochléaire en cas de tympan ouvert.

- Sélection de germes résistants et développement de mycose.

05.5 POLYDEXA

► Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni l'ensemble des données de pharmacovigilance depuis le début de la commercialisation (19/09/1977) jusqu'au 13/01/2015. Ces données n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

► Données du RCP

Aucune modification du RCP n'est intervenue depuis la précédente évaluation de la Commission du 05/10/2011.

Selon le RCP, les principaux effets indésirables sont :

- Réactions locales (irritations).
- Allergie aux antibiotiques (néomycine, polymyxine B) et sensibilisation pouvant compromettre l'emploi ultérieur par voie générale d'un antibiotique apparenté.
En raison de la présence de thiomersal, risque d'eczéma de contact et de réaction d'hypersensibilité ; risque d'irritation de la peau.
- Ototoxicité vestibulaire ou cochléaire en cas de tympan ouvert (cf. rubrique 4.4)
- Sélection de germes résistants et de développement de mycose.

05.6 AURICULARUM

► Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les PSUR couvrant la période du 06/04/2002 au 30/11/2014. L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

► Données du RCP

Depuis la dernière soumission du dossier de renouvellement d'inscription/réévaluation du SMR de la spécialité AURICULARUM effectuée en mars 2015, une modification du RCP a été réalisée au niveau de la rubrique 4.8 pour ajouter une mention invitant les professionnels de santé à signaler tout effet indésirable suspecté (rectificatif du 26 septembre 2016).

Les effets indésirables observés avec AURICULARUM sont :

- Exceptionnellement : sensation de cuisson ou de prurit en début de traitement, allergie locale, sensation vertigineuse.
- Persistance de résidus brunâtres dans le conduit auditif.
- Sélection de germes résistants.

Dans les mises en garde et précautions d'emploi, il est précisé que l'administration d'antibiotiques locaux participe à la survenue de sensibilisation à ces substances actives, avec possiblement la survenue de réactions générales. La présence d'un corticoïde n'empêche pas les manifestations d'allergie à l'antibiotique, mais peut modifier leur expression clinique.

Ce produit contient de l'oxytétracycline, antibiotique appartenant à la famille des cyclines connue, lors d'administration par voie générale, pour sa toxicité sur les dents chez l'enfant de moins de 8 ans, ainsi que pour son risque de photosensibilisation. En l'absence de donnée avec ce médicament administré sous forme de poudre ou de suspension auriculaire, ces risques ne peuvent être totalement écartés mais sont sûrement minimes, vues les quantités administrées ; le passage d'oxytétracycline dans la circulation générale est encore plus aléatoire lorsque ce médicament est administré sous forme de poudre.

06 DONNEES DE PRESCRIPTION

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2017), le nombre de prescriptions pour les spécialités suivantes est estimé à :

- ANTIBIO SYNALAR :	319 140
- CILOXADEx :	90 850
- FRAMYXONE :	trop peu prescrit pour figurer dans le panel
- PANOTILE :	802 600
- POLYDEXA :	678 620
- AURICULARUM :	326 650

ANTIBIO SYNALAR a été majoritairement prescrit dans l'otite externe aiguë non infectieuse (28 %), l'otite externe sans précision (28 %) et l'otite moyenne sans précision (14 %).

CILOXADEx a été majoritairement prescrit dans l'otite externe sans précision (23 %), l'otite moyenne sans précision (15 %) et l'otite moyenne avec précision (14 %).

PANOTILE a été majoritairement prescrit dans l'otite moyenne sans précision (39 %), l'otite externe sans précision (20 %), l'otalgie (12 %) et l'otite externe aiguë non infectieuse (7 %).

POLYDEXA a été majoritairement prescrit dans l'otite moyenne sans précision (33 %), l'otite externe sans précision (20 %), l'otite externe aiguë non infectieuse (10 %) et l'otalgie (9 %).

AURICULARUM a été majoritairement prescrit dans l'otite externe sans précision (28 %), l'otite moyenne sans précision (23 %), les mycoses superficielles sans précision (12 %), l'otite externe aiguë non infectieuse (9 %).

07 RESUME & DISCUSSION

07.1 Résumé des données

▶ ANTIBIO SYNALAR

Aucune donnée clinique d'efficacité n'est disponible permettant de démontrer l'efficacité d'ANTIBIO SYNALAR, association fixe de néomycine, polymyxine B et fluocinolone, dans le traitement de l'otite externe aiguë, et l'intérêt d'associer la fluocinolone à l'association antibiotique néomycine/polymyxine pour réduire les symptômes douloureux et l'œdème auriculaire au cours de l'otite externe aiguë.

Les effets indésirables pouvant survenir avec ANTIBIO SYNALAR sont des réactions locales d'irritation, un eczéma lié à la présence de phénylmercure, une allergie aux antibiotiques présents dans ANTIBIO SYNALAR et un risque de sensibilisation à un antibiotique apparenté administré par voie orale, la sélection de germes résistants et le développement d'une mycose et une ototoxicité vestibulaire ou cochléaire en cas de tympan ouvert liée aux aminosides. Le profil de tolérance est resté inchangé depuis la précédente évaluation par la Commission.

▶ CILOXADEx

Rappel des conclusions de la Commission dans son avis du 29 mai 2013 :

L'efficacité de l'association fixe ciprofloxacine/dexaméthasone (CILOXADEx), a été évaluée versus ciprofloxacine seule (CILOXAN) et versus une association fixe aminoside/polypeptide/corticoïde (CORTISPORIN non commercialisé en France) dans deux études randomisées en simple aveugle chez des patients âgés d'au moins un an (moyenne 22 ans), ayant une otite externe sur tympan fermé. CILOXADEx a été non-inférieure à CILOXAN ou à

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 CILOXADÉX et CILOXAN sur le délai pour faire cesser la douleur auriculaire (moyenne : 7,1 jours versus 6,7 jours ; médiane : 5 jours).

Ces données permettent de démontrer l'efficacité de CILOXADÉX dans l'otite externe aiguë mais pas l'intérêt d'associer la dexaméthasone à la ciprofloxacine pour de réduire la durée des symptômes douloureux et de l'œdème auriculaire au cours de l'otite externe aiguë n'a pas été démontré.

Les principaux effets indésirables observés avec CILOXADÉX sont une douleur auriculaire, une gêne auriculaire, un prurit de l'oreille et une dysgueusie. Il existe un risque de réactions cutanées locales et d'irritation en raison de la présence de chlorure de benzalkonium. Le profil de tolérance n'a pas été modifié par rapport à la précédente évaluation par la Commission.

► FRAMYXONE

Aucune donnée clinique d'efficacité n'est disponible permettant de démontrer l'efficacité de FRAMYXONE, association fixe de framycétine, polymyxine B et dexaméthasone dans le traitement de l'otite externe aiguë, et l'intérêt d'associer la dexaméthasone à l'association antibiotique framycétine/polymyxine B pour réduire la durée des symptômes douloureux et de l'œdème auriculaire au cours de l'otite externe aiguë.

Les effets indésirables pouvant survenir avec FRAMYXONE sont des réactions locales d'irritation, un eczéma lié à la présence de thiomersal, une allergie aux antibiotiques présents dans FRAMYXONE et un risque de sensibilisation à un antibiotique apparenté administré par voie orale, la sélection de germes résistants et le développement d'une mycose et une ototoxicité vestibulaire ou cochléaire en cas de tympan ouvert liée aux aminosides. Le profil de tolérance est resté inchangé depuis la précédente évaluation par la Commission.

► PANOTILE

La démonstration de l'efficacité de l'association fixe polymyxine B/néomycine/fludrocortisone/lidocaïne (PANOTILE) repose sur des études anciennes, réalisées entre 1970 et 1980, non comparatives et portant sur un faible nombre de patients ayant des pathologies auriculaires diverses (otite externe, otite moyenne, prophylaxie pré-opératoire et traitement post-opératoire). Ces études suggèrent l'efficacité de PANOTILE dans ces pathologies mais ne permettent de démontrer ni son efficacité spécifiquement dans l'indication de l'otite externe aiguë par rapport à un placebo, ni l'intérêt d'associer la fludrocortisone à l'association antibiotique polymyxine B/néomycine pour réduire la durée des symptômes douloureux et de l'œdème auriculaire au cours de l'otite externe aiguë.

Les effets indésirables pouvant survenir avec PANOTILE sont des réactions locales d'irritation, un eczéma lié à la présence de chlorure de benzalkonium, une allergie aux antibiotiques présents dans PANOTILE et un risque de sensibilisation à un antibiotique apparenté administré par voie orale, la sélection de germes résistants et le développement d'une mycose et une ototoxicité vestibulaire ou cochléaire en cas de tympan ouvert liée aux aminosides. Le profil de tolérance est resté inchangé depuis la précédente évaluation par la Commission.

► POLYDEXA

L'efficacité de l'association néomycine/polymyxine B/dexaméthasone (POLYDEXA) a été évaluée dans une étude clinique (Van Balem, 2003) randomisée en double aveugle versus l'acide acétique (non disponible en France) en gouttes auriculaires dans du propylène glycol et à une association acide acétique + triamcinolone (non disponible en France) chez 213 patients atteints d'otite aiguë externe.

La durée médiane de guérison a été différente entre les 3 groupes ($p = 0,005$) : 8,0 jours ($IC_{95\%} = [7,0 ; 9,0]$) dans le groupe acide acétique, 7,0 jours ($IC_{95\%} = [5,8 ; 8,3]$) dans le groupe triamcinolone et acide acétique et 6,0 jours ($IC_{95\%} = [5,1 ; 6,9]$) dans le groupe POLYDEXA.

Ces données ne permettent ni d'évaluer l'efficacité de POLYDEXA par rapport au placebo ou à un comparateur actif de référence dont l'efficacité est bien connue dans le traitement de l'otite externe aiguë, ni de démontrer l'intérêt d'associer la dexaméthasone à l'association antibiotique néomycine/polymyxine B pour réduire la durée des symptômes douloureux et de l'œdème auriculaire au cours de l'otite externe aiguë.

► AURICULARUM

Trois études randomisées ont comparé AURICULARUM à d'autres gouttes auriculaires antibiotiques associant ou non un corticoïde.

Compte tenu des lacunes méthodologiques importantes (notamment études ouvertes, sans critère de jugement principal définis, échelles d'évaluation des critères de jugement pas toujours connues), ces études ne permettent pas d'évaluer une éventuelle quantité d'effet d'AURICULARUM dans ses indications de l'AMM.

Les principaux effets indésirables observés avec AURICULARUM sont la persistance de résidus brunâtres dans le conduit auditif et le risque de sélection de germes résistants. Le profil de tolérance est resté inchangé depuis de la précédente évaluation par la Commission.

07.2 Discussion

L'otite externe est une dermo-épidermite aiguë de la peau du conduit auditif externe d'origine infectieuse. Elle est d'origine bactérienne dans 90 % des cas (*Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus* le plus souvent) et fongique dans 10 % des cas (*Aspergillus*). Cette infection se traduit par une inflammation très importante de l'épithélium cutané du conduit auditif externe provoquant des douleurs souvent violentes et un œdème tel qu'il peut aboutir à une obturation du conduit auditif. Le traitement recommandé est local et repose sur des gouttes auriculaires antibiotiques associées à un traitement antalgique par voie orale. Les gouttes auriculaires disponibles sur le marché sont des associations antibiotique(s) + corticoïde à l'exception de CILOXAN (ciprofloxacine). La présence d'un corticoïde dans ces préparations auriculaires a pour objectif de diminuer la douleur et l'œdème associé à l'otite externe, toutefois la pertinence de l'association à un antibiotique est discutable du fait de son effet immunosuppresseur qui peut favoriser l'infection elle-même.

La Commission a souhaité faire le point sur les données cliniques disponibles pour les associations antibiotiques + corticoïdes remboursables en France afin de réévaluer leur intérêt par rapport à un traitement antibiotique seul.

Au total :

- aucune données d'efficacité clinique ne sont disponibles pour les spécialités les plus anciennes, ANTIBIO SYNALAR et FRAMYXONE ;
- les études ayant évalué l'efficacité de PANOTILE sont anciennes (1970 à 1980), non comparatives, sur de faibles effectifs de patients ayant des pathologies auriculaires très diverses ;
- POLYDEXA a été évaluée dans une étude plus récente (2003), randomisée versus l'acide acétique en gouttes auriculaire et une association acide acétique + corticoïde qui ne sont pas des préparations disponibles en France ;
- AURICULARUM a été évalué dans 3 études comparatives ouvertes de mauvaise qualité méthodologiques ne permettant pas de tirer de conclusion sur l'efficacité de cette spécialité ;
- seul CILOXADEX (ciprofloxacine + dexaméthasone, dans 2 études randomisées en double aveugle, a été non-inférieur à l'antibiotique seul qu'il contient (CILOXAN, ciprofloxacine) sans mise en évidence d'une supériorité de CILOXADEX par rapport à CILOXAN en termes de réduction de la durée des symptômes douloureux.

Les profils de tolérance de ces spécialités n'ont pas été modifiés depuis les précédentes évaluations avec principalement pour les spécialités comportant un aminoside des réactions locales d'irritations, des risques d'allergie aux antibiotiques contenus dans ces spécialités, d'allergie croisée avec des antibiotiques de la même classe administrés par voie orale, d'eczéma dû à l'antiseptique présent dans ces préparations (thiomersal, chlorure de benzalkonium), de sélection de germes résistants et de mycoses et un risque d'ototoxicité lié aux aminosides. Il peut être observé une dysgueusie et un prurit avec CILOXADEX et des dépôts brunâtres avec AURICULARUM.

Il est à souligner qu'une mise en garde a été intégrée dans le RCP de CILOXADEX 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.

Les recommandations de stratégie thérapeutiques françaises et américaines positionnent les gouttes auriculaires antibiotiques en première intention en insistant sur la nécessité de traiter la douleur par voie orale avec le paracétamol ou un AINS. Les méta-analyses ayant évalué les gouttes auriculaires dans l'otite externe aiguë n'ont pas mis en évidence l'intérêt d'associer un corticoïde à l'antibiotique topique du fait des résultats contradictoires entre les études et de leur mauvaise qualité méthodologique.

En conclusion, aucune donnée ne permet d'étayer l'intérêt d'associer, au sein d'une même spécialité, un corticoïde à un antibiotique pour réduire les symptômes douloureux et l'œdème accompagnant l'infection du conduit auditif externe. De plus aucune donnée ne permet de démontrer l'efficacité clinique d'ANTIBIO SYNALAR et de FRAMYXONE.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

08.1 Recommandations françaises

L'otite externe est d'origine bactérienne dans 90 % des cas (*Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus*) et fongique dans 10 % des cas (*Aspergillus*). Selon les recommandations françaises de l'Afssaps (2004)¹⁸, de la Société française d'ORL (2009)¹⁹, du Collège Français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale (2014)²⁰ et de la HAS (2016)²¹, le traitement de référence des otites externes non compliquées est local et repose sur des gouttes auriculaires antibiotiques. L'antibiothérapie par voie générale est réservée aux formes graves (périchondrite et chondrite).

Il est souhaitable d'effectuer un examen otoscopique afin d'éliminer une perforation tympanique et de réaliser, si possible, un nettoyage 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 justifiée, hormis chez les patients ayant une perforation connue ou des antécédents évocateurs de perforation. Dans ce cas les fluoroquinolones sont utilisées.

Le traitement local comporte aussi un anesthésique voire des corticoïdes. Un traitement antalgique par voie orale est en général nécessaire.

En cas de suspicion d'otite externe d'origine mycosique, les gouttes auriculaires classiques et l'antibiothérapie orale sont inefficaces. Un traitement local avec un antimycosique (nystatine) est nécessaire. Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'association simultanée d'antibiotique, de corticoïde et d'un antimycosique.

Le diagnostic de l'otite externe bactérienne non compliquée repose sur l'interrogatoire du patient et un examen otoscopique afin d'éliminer les autres causes d'otalgie, d'otorrhée et d'inflammation du conduit auditif externe et reconnaître les facteurs favorisant l'otite externe bactérienne non compliquée.

¹⁸ Afssaps. Antibiothérapie locale en ORL. Recommandations. Juillet 2004

¹⁹ Martin C. Traitement des otites externes bactériennes non compliquées (OEBNC) par les gouttes auriculaires. SFORL 2009

²⁰ Collège Français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. Otites infectieuses de l'adulte et de l'enfant 2014. <http://campus.cerimes.fr/orl/enseignement/otalgie/site/html/cours.pdf>

²¹ Fiche Mémo. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine. HAS 2016

08.2 Recommandations américaines

Selon les recommandations de l'*American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* (2014)²², les préparations antibiotiques topiques sont les traitements de référence des otites externes aiguës non compliquées.

En cas de perforation tympanique (suspectée ou constatée), les gouttes ne doivent pas renfermer un antibiotique ototoxique (aminoside), même si le risque est faible en cas de traitement de longue durée.

Trois méta-analyses d'études randomisées ayant évalué les traitements de l'otite externe aiguë ont été publiées. Malgré les différences méthodologiques de ces méta-analyses et de la qualité relative des études incluses, elles ont conclu que les traitements topiques étaient les traitements de première intention et qu'il n'y avait pas de différence pertinente entre les antibiotiques et les antiseptiques, entre les quinolones et les préparations sans quinolone et entre les monothérapies et les associations avec ou sans corticoïde.

Concernant les corticoïdes topiques, il est à noter que la plupart des études étaient de mauvaise qualité méthodologiques et que la portée des résultats est limitée du fait d'une hétérogénéité dans les résultats.

Les recommandations soulignent l'importance de l'évaluation de la douleur et recommandent de la traiter en fonction de sa sévérité. La douleur au cours de l'otite externe aiguë peut être importante et son intensité est souvent sous-estimée par le médecin. Une douleur d'intensité légère à modérée répond en général à un traitement oral par paracétamol ou AINS.

Une attention particulière doit être apportée au diagnostic de l'otite externe aiguë afin d'éliminer toute autre cause d'otalgie qui ne nécessite pas un traitement antibiotique telles que les otorrhées et les inflammations du conduit auditif. Les eczémas et les dermatites séborrhéiques sont fréquents et peuvent avoir des symptômes qui ressemblent à ceux de l'otite externe aiguë. Dans ces situations, un traitement anti-inflammatoire corticoïde peut être utile pour diminuer le prurit et un antifongique doit être prescrit dans la dermatite séborrhéique dont l'origine est mycosique (*Malassezia*).

08.3 Antibiorésistance

Les antibiotiques disponibles en France en gouttes auriculaires sont les antibiotiques de la classe des aminosides (néomycine, framycétine), des polypeptides (polymyxine B) et des fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine). Seules les fluoroquinolones sont disponibles sans association fixe à un corticoïde.

Un rapport d'expertise a été diffusé en 2013 par l'ANSM concernant la caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques vis-à-vis de l'émergence de résistances bactériennes. Les fluoroquinolones, dont fait partie la ciprofloxacine, ont été identifiées comme une classe d'antibiotiques particulièrement génératrice de résistances bactériennes dont la prescription et/ou la dispensation doit être contrôlée par des mesures spécifiques.

Un traitement par quinolones dans les 6 mois précédents expose au risque de sélection de souches moins sensibles. Il est donc recommandé d'éviter les prescriptions répétées de fluoroquinolones chez un même patient et ne pas les utiliser en traitement probabiliste chez un patient déjà traité par quinolones dans les 6 mois précédents (quelle qu'en ait été l'indication).

Dans l'objectif de préserver l'efficacité de ces traitements, un document à destination des professionnels de santé concernant le bon usage des antibiotiques a été publié par la HAS en 2014.

Par ailleurs, un rapport sur la consommation d'antibiotiques et la résistance aux antibiotiques en France a été publié en novembre 2015 par l'ANSM et l'InVS. Il montre que la consommation des quinolones est en diminution sur la période 2004-2014 (-16,1%).

²² Rosenfeld R, Schwartz SR et al. Clinical practice guideline: acute otitis externa. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;150:S1-24

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

09.1 Conclusion générale

L'otite externe aiguë est principalement d'origine bactérienne (90 % des cas) due à *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus* le plus souvent, et d'origine fongique dans 10 % des cas (*Aspergillus*). Cette infection se traduit par une inflammation très importante de l'épithélium cutané du conduit auditif externe provoquant des douleurs souvent violentes et un œdème tel qu'il peut aboutir à une obturation du conduit auditif. Elle est favorisée notamment par l'humidité lors des baignades fréquentes, un nettoyage trop fréquent du conduit auditif qui déstabilise la flore microbienne du conduit auditif et l'utilisation de cotons tiges qui blesse la peau et favorise les infections.

Les gouttes auriculaires antibiotiques sont les traitements de référence de l'otite externe aiguë d'origine bactérienne. Les otites externes aiguës d'origine mycosique doivent être traitées par un antifongique. Les antibiotiques n'ont pas d'utilité dans les otites externes fongiques.

Le diagnostic doit être établi sur la base de l'interrogatoire du patient et de l'examen soigneux du conduit auditif à l'otoscopie afin d'une part, de différencier la cause bactérienne ou fongique de l'infection, d'éliminer les autres causes d'otalgie et d'inflammation du conduit auditif externe qui ne nécessitent pas un traitement antibiotique et d'autre part, d'établir si le tympan est fermé ou ouvert afin de ne pas prescrire les antibiotiques aminosides ototoxiques en cas de tympan ouvert. Il est à noter qu'on ne dispose pas de spécialités à base de corticoïde seul en goutte auriculaire pour traiter les pathologies inflammatoires non infectieuses.

Selon les recommandations, la douleur doit être évaluée lors de l'examen du patient et traitée, si nécessaire, par un antalgique par voie orale (paracétamol, AINS), cependant leur efficacité est insuffisante pour calmer la douleur au niveau de l'oreille (avis d'expert).

Ni les corticoïdes locaux, ni les anesthésiques en association aux antibiotiques topiques n'ont démontré leur efficacité dans des études cliniques pour diminuer l'intensité ou la durée des symptômes douloureux. Il convient de noter que les études cliniques qui ont évalué l'intérêt d'associer un corticoïde à l'antibiotique, celui-ci n'était pas l'objectif principal des études. Par conséquent, aucune conclusion définitive ne peut être tirée sur l'intérêt d'associer un corticoïde.

Actuellement, en France, on dispose de gouttes auriculaires à base d'antibiotiques aminosides associés à un antibiotique polypeptidique (ANTIBIO SYNALAR, FRAMYXONE, PANOTILE et POLYDEXA), qui peuvent être utilisés uniquement dans les otites externes aiguës à tympan fermé du fait de l'ototoxicité des aminosides.

L'ensemble de ces médicaments contient un corticoïde.

En cas d'otite externe aiguë à tympan ouvert, on dispose de deux spécialités à base de fluoroquinolone (ciprofloxacine) en association à un corticoïde (CILOXADEx) ou non (CILOXAN). La spécialité OFLOCET comportant également une fluoroquinolone (ofloxacine), bien qu'utilisée en pratique dans l'otite aiguë externe, n'a pas l'AMM dans cette indication.

En raison du risque important d'antibiorésistances avec les fluoroquinolones par voie systémique et l'observation en pratique de complications chez les patients traités à répétition avec les fluoroquinolones, ces spécialités sont à réserver en seconde intention dans les otites externes aiguës à tympan fermé.

AURICULARUM est une association d'antibiotiques (oxytétracycline, polymyxine B), d'un antifongique (nystatine) et d'un corticoïde (dexaméthasone) qui a une AMM dans le traitement local des otites externes d'origine bactérienne et/ou mycosique. Toutefois, cette association n'est justifiée ni dans le cas des otites purement fongiques, ni dans celui des otites purement d'origine bactérienne.

Il n'existe pas de données cliniques ayant montré l'efficacité d'ANTIBIO SYNALAR et de FRAMYXONE dans l'otite externe aiguë.

Les études réalisées avec PANOTILE sont anciennes, de mauvaise qualité méthodologique et n'ont pas étudié l'efficacité de PANOTILE spécifiquement dans l'otite externe aiguë.

POLYDEXA a été évalué dans une étude clinique comparative versus l'acide acétique en monothérapie ou en association à la dexaméthasone qui ne sont pas des traitements disponibles en France.

CILOXADEx a montré son efficacité dans l'otite externe aiguë versus CILOXAN (sans corticoïde) et une association aminoside/polypeptide/corticoïde mais n'a pas démontré sa supériorité par rapport à CILOXAN sur la douleur.

En conclusion, l'efficacité pour obtenir la guérison clinique de l'otite aiguë externe n'a pas été démontrée de façon pertinente pour ces associations fixes antibiotique(s) + corticoïde, anciennes, à l'exception de CILOXADEx, et l'intérêt d'associer un corticoïde au traitement antibiotique local pour le traitement de l'otite externe aiguë n'a été démontré pour aucune de ces spécialités. Toutefois, il convient de tenir compte :

- du besoin médical dans cette pathologie fréquente et douloureuse,
- de la longue utilisation de ces médicaments en pratique clinique,
- de l'absence d'alternatives comportant un antibiotique non fluoroquinolone et non associé à un corticoïde,
- du risque d'antibiorésistance plus important avec les fluoroquinolones, notamment en cas d'otites récidivantes,
- du fait que les antalgiques par voie orale ont une efficacité insuffisante sur la douleur accompagnant l'otite aiguë,
- de l'administration de courte durée de ces traitements limitant le risque d'ototoxicité avec les aminosides,
- de l'absence d'alerte en termes de pharmacovigilance.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ces spécialités devient faible pour l'ensemble des spécialités évaluées dans l'otite externe aiguë.

Le service médical rendu est détaillé dans les avis respectifs de la Commission pour chacune de ces spécialités.

Les autres indications de CILOXADEx et AURICULARUM feront l'objet d'avis séparés.