

AVIS DE LA COMMISSION

8 décembre 2004

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission réexamine la spécialité :

**LOCABIOTAL 1 POUR CENT, solution pour pulvérisation buccale et nasale**  
**10 ml en flacon pressurisé**  
**(Code CIP : 306 276-3)**

**Laboratoire SERVIER**

Fusafungine

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité Sociale (35%) - Collectivités

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu de la spécialité.

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Fusafungine

### 1.2. Indication remboursable

Traitement local d'appoint antibactérien des affections des voies aériennes supérieures.

## 2. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 2.1. Efficacité

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire.

Cinq études avaient été présentées précédemment lors de la réévaluation du service médical rendu en 2000 :

Abruzzi W.A.<sup>1</sup>

Etude ancienne (1968), versus placebo, randomisée, en double-aveugle, chez 194 patients ayant une infection aiguë des voies aériennes supérieures (coryza, pharyngite, laryngite, sinusite, etc...)

Les patients ont été traités par fusafungine en spray (n=97) ou par placebo (n=97) à la posologie de 3 pulvérisations 4x/j (voie orale et/ou nasale).

Durée du traitement : 7 jours.

Critères de jugements :

- symptômes nasaux (congestion nasale et écoulement nasal) et pharyngés (œdème) évalués à J2 et J7 sur une échelle de score en 4 points, de 0 (absents) à 3 (sévéres)..
- Réponse globale évaluée par la somme des scores à J7

Résultats :

La réponse globale au traitement a été jugée bonne ou excellente chez 66% des patients sous fusafungine contre 32% chez les patients sous placebo (pas d'analyse statistique).

---

1 Abruzzi W.A. : Med. Int., 1968

A J7, le score global des symptômes a été significativement inférieur dans le groupe fusafungine.

**Commentaires :**

- *Les affections des patients inclus sont diverses et sont mal définies.*
- *L'analyse statistique des résultats n'est pas précisée, ni s'il s'agit d'une analyse en « intention de traiter ».*
- *La pertinence clinique des résultats ne peut être précisée sur les données fournies.*

*En conséquence, cette étude ne permet pas d'apprécier la quantité d'effet éventuelle de cette spécialité.*

**Etude Cuenant G. <sup>2</sup>**

Etude versus placebo randomisée, en double-aveugle, chez 40 patients ayant une rhino sinusite aiguë débutante, bilatérale et symétrique avec congestion des méats moyens sans fièvre, sans « collection » sinusienne.

Les patients ont été traités par fusafungine en spray (n=20) ou par placebo (n=20) pendant 10 jours à la posologie de 6 pulvérisations dans la bouche et les narines toutes les 4 heures pendant les 4 premiers jours et de 4 pulvérisations toutes les 4 heures les 6 jours suivants.

Critères de jugement :

- obstruction nasale, mouchage, douleur
- endoscopie : muqueuse nasale, sécrétions (cornets, cavum), congestion, infection (méat moyen)

Résultats sur les symptômes:

- douleur : pas de différence significative entre les groupes
- obstruction nasale : différence significative en faveur de la fusafungine (70% des patients contre 20% pour le placebo)
- mouchage : amélioration significative en faveur de la fusafungine (75% des patients contre 25% pour le placebo)

Résultats sur l'aspect endoscopique : une différence significative en faveur de la fusafungine a été observée pour l'ensemble des critères endoscopiques.

**Commentaires :**

- *Les critères de jugements sont multiples sans distinction d'un critère principal.*
- *La méthode d'évaluation des critères de jugement n'est pas précisée.*
- *Les autres traitements éventuellement administrés avant l'inclusion ne sont pas précisés.*
- *Les résultats en valeur absolue ne sont pas connus.*
- *L'analyse statistique des résultats n'est pas précisée ni si elle a été réalisée sur la population en intention de traiter.*

*En conséquence, cette étude ne permet pas d'apprécier la quantité d'effet éventuelle de cette spécialité.*

---

2 Cuenant G. : Cah. Oto Rhino Laryngol, 1988

### Etude Chabolle F.<sup>3</sup>

Etude versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, chez 266 patients ayant une rhinopharyngite.

Les patients ont été traités par fusafungine en spray (n=139) ou par placebo (n= 126) pendant 7 jours à la posologie de 8 pulvérisations (4 dans la bouche et 2 dans chaque narine) 4 fois par jour.

Critère principal : évaluation par le patient du score de symptômes (écoulement et congestion nasale) après 4 jours de traitement.

Résultats :

Patients analysés : patients ayant pris au moins une dose du traitement et ayant bénéficié d'au moins une évaluation du critère principal après la première prise à J1.

Locabiotol : n = 133

Placebo : = 123

Dans le groupe fusafungine, 67,4% des patients (n=87) ont jugé leurs symptômes améliorés contre 54,2% des patients du groupe placebo (n=64) (p=0,033).

#### **Commentaires :**

- *Les autres traitements éventuellement administrés avant l'inclusion ne sont pas précisés.*
- *La méthode d'évaluation des critères de jugement n'est pas précisée.*
- *La pertinence clinique des résultats est difficile à apprécier.*

*En conséquence, cette étude ne permet pas d'apprécier la quantité d'effet éventuelle de cette spécialité.*

### Etude Pandraud L.<sup>4</sup>

Etude versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, chez 81 patients âgés de plus de 18 ans, ayant une pharyngite folliculaire. Les patients n'avaient pas reçu de traitement antibiotique, antiseptique, vasoconstricteur, anti-inflammatoire ou anti-allergique dans les 8 jours précédant l'inclusion.

Les patients ont été traités pendant 7 jours par fusafungine (n=41) ou par placebo (n=40).

Les critères de jugement étaient :

- Le retentissement de la pharyngite sur la vie quotidienne évaluée sur une échelle de score en 4 points (aucune, modérée, importante, très importante).
- Le jugement sur l'évolution globale par l'investigateur et par le patient (amélioration stabilisation, dégradation) par l'investigateur
- Le jugement sur l'évolution morphologique des lésions
- L'effet sur les symptômes évalués par le patient sur une échelle en 3 points (amélioration, stabilisation, détérioration)

Les patients ont été évalués au 7<sup>ème</sup> jour de traitement et 3 semaines après le traitement.

---

3 Chabolle F. : 1999, non publiée

4 Pandraud L. : 1993-1995, non publiée

Résultats :

Sur les 81 patients inclus, 2 patients n'ayant aucune évaluation n'ont pas été analysés (1 patient dans chaque groupe) :

Fusafungine : n=40

Placebo : n=39

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes sur la répercussion des symptômes sur la vie quotidienne au 7<sup>ème</sup> jour et 3 semaines après traitement.

En ce qui concerne l'aspect des lésions, après 7 jours de traitement, 73% des patients sous fusafungine ont été jugés améliorés contre 51% sous placebo (p=0,031). Trois semaines après traitement, aucune différence n'a été mise en évidence.

Les investigateurs ont jugé que la symptomatologie avait été améliorée de façon significative chez 85% des patients sous fusafungine au 7<sup>ème</sup> jour contre 62% chez les patients sous placebo (p=0,013). Cette différence d'évolution était toujours significative 3 semaines après la fin du traitement

70% des patients du groupe fusafungine ont jugé leur traitement comme bon ou très bon contre 44% dans le groupe placebo (p=0,018). Trois semaines après la fin du traitement, cette différence significative a été maintenue.

**Commentaires :**

- Les critères de jugement sont multiples sans distinction d'un critère principal,
- Les critères d'évaluation sont mal définis.

*En conséquence, cette étude ne permet pas d'apprécier la quantité d'effet associée à cette spécialité.*

**Mösges R,<sup>5</sup>**

Etude versus placebo, en double-aveugle, monocentrique, chez 20 patients ayant des symptômes de rhinosinusite.

Les patients ont été traités pendant 2 semaines par la fusafungine en spray (n=10) ou par placebo (n=10).

L'efficacité du traitement a été évaluée par :

- mesures objectives : sonographie, rhinomanométrie, rhinométrie acoustique et endoscopie
- évaluation des symptômes par le patient (écoulement, obstruction, douleur)
- efficacité globale mesurée sur une échelle de score par l'investigateur au cours de 6 visites consécutives avant et après 1, 3, 7, 10 et 14 jours de traitement et quotidiennement par le patient.

---

5 Mösges R. : Shaken Verlag, 1988

Tous les symptômes ont été réduits de façon significative entre J0 et J1 chez les patients sous fusafungine. Aucune réduction n'a été observée dans le groupe placebo.

Les différences en faveur de la fusafungine observées sur la symptomatologie ont été significatives à J3 et J7. Cependant, les résultats à J14 ne sont pas connus.

En fin de traitement, le pourcentage des patients ayant jugé le traitement efficace a été significativement plus important dans le groupe fusafungine.

**Commentaires :**

- *Les critères de jugement sont multiples sans distinction d'un critère principal,*
- *La méthode d'évaluation des critères de jugement n'est pas suffisamment précisée.*
- *Les résultats ne sont pas quantifiés ce qui ne permet pas d'apprécier la quantité d'effet.*

*En conséquence, cette étude ne permet pas d'apprécier la quantité d'effet associée à cette spécialité.*

**Conclusion :**

Ces études ont étudié l'efficacité de la fusafungine versus placebo dans les différents types de pathologies infectieuses des voies aériennes supérieures. En raison de leurs insuffisances méthodologiques et de la description insuffisante des critères de jugement et des résultats, ces études ne peuvent pas être prises en compte pour apprécier la quantité d'effet de cette spécialité.

**2.2. Effets indésirables**

Cette spécialité peut provoquer des réactions locales transitoires à type d'irritation bucco pharyngée.

Risque de sensibilisation à la fusafungine avec réactions anaphylactiques du type urticaire, œdème de Quincke et très rarement bronchospasme et choc anaphylactique.

### 3. SERVICE MEDICAL RENDU

#### 3.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée<sup>6,7,8</sup>

Cette spécialité est indiquée dans le traitement local d'appoint des infections des muqueuses des voies aériennes supérieures. Parmi ces infections, on peut distinguer les rhinopharyngites, les angines et les infections de la sphère buccale.

Les rhinopharyngites sont principalement d'origine virale et s'accompagnent d'éternuements, de rhinorrhée, de congestion nasale, d'écoulement post-nasal, de douleurs pharyngées, de fièvre et de myalgie. Ces infections sont bénignes et se résolvent généralement en 5 à 10 jours avec ou sans traitement. Ces infections virales peuvent cependant se surinfecter et évoluer en sinusite bactérienne.

Les angines sont aussi le plus souvent d'origine virale (90% chez l'adulte et 70% chez l'enfant) et sont caractérisées par l'apparition d'une douleur pharyngée liée à une inflammation amygdalienne et/ou de l'oropharynx, une fièvre d'intensité variable et parfois une otalgie. Ces infections sont sans caractère habituel de gravité. Cependant, en cas d'infection ou de surinfection streptococcique, elles peuvent entraîner des complications graves locales et générales (rhumatisme articulaire, endocardite, glomérulonéphrite).

Les infections de la sphère buccale peuvent être d'origine locale (mauvaise hygiène buccodentaire, port de prothèses dentaires, infections post-chirurgicales) ou d'origine générale infectieuse virale, bactérienne ou fongique (candidose). Ces infections sont bénignes et n'entraînent pas de complications graves sauf chez le sujet immunodéprimé chez qui les stomatites sont fréquentes et graves car ulcérées, douloureuses et gênant l'alimentation, ou lorsqu'elles sont d'origine dentaire, en raison du risque d'infection bactérienne régionale ou générale.

#### 3.2. Rapport efficacité/effets indésirables

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Il s'agit d'un traitement d'appoint d'une affection sans caractère habituel de gravité et qui le plus souvent évolue spontanément vers la guérison.

En raison d'une efficacité mal établie (insuffisance méthodologique des études), l'efficacité est mal établie.

---

6 Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis : Otolaryngology – Head and Neck Surgery, Janvier 2004, 130(suppl. 1), 1-45.

7 Maladies infectieuses et tropicales : E. Pilly, 2002 18<sup>ème</sup> édition (Collège de France des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales).

8 Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections ORL et respiratoires basses : Afssaps, janvier 1999.

Cette spécialité entraîne un risque de sensibilisation liée à la présence de la fusafungine et peut provoquer des irritations locales.

Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

### **3.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>9,10,11</sup>**

#### Rhinopharyngites :

En raison de leur origine principalement virale, un traitement symptomatique antalgique et antipyrétique est recommandé en première intention. Celui-ci doit être associé à l'aspiration des sécrétions nasales et à un lavage des fosses nasales avec du sérum physiologique.

Des traitements symptomatiques locaux peuvent également être adjoints.

Lorsque l'on suspecte une surinfection bactérienne, une antibiothérapie peut être mise en place, notamment en cas de :

- gêne respiratoire
- persistance de la fièvre au-delà de 3 jours ou de sa réapparition au-delà de ce délai,
- absence d'amélioration des symptômes au-delà de 10 jours,
- conjonctivite purulente, œdème palpébral,
- troubles digestifs : anorexie, vomissements, diarrhée,
- éruption cutanée,
- irritabilité, réveils nocturnes, otalgie, otorrhée

#### Angines :

Les angines d'origine virale se résolvent spontanément en 3 à 4 jours sans traitement. Seuls les patients atteints d'angine à streptocoque à hémolytique du groupe A (SGA) sont justifiables d'un traitement antibiotique.

Pour traiter les infections de la muqueuse buccale, il convient en premier lieu d'écartier les facteurs favorisant l'infection : instaurer une bonne hygiène buccodentaire, supprimer l'alcool, le tabac et certains médicaments (anticholinergiques, antidépresseurs), traiter les hyposialies, un diabète.

Le traitement est essentiellement symptomatique, à base de bains de bouche analgésiques et antiseptiques. En cas de candidose, des solutions tampons (eau bicarbonatée seule ou additionnée d'amphotéricine B), sont utilisées. L'antibiothérapie par voie générale est réservée aux cas de stomatite extensive, en particulier ulcéro-nécrotique.

Cette spécialité est un traitement symptomatique local d'appoint et s'adresse à des affections sans caractère de gravité.

---

9 Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis : Otolaryngology – Head and Neck Surgery, Janvier 2004, 130(suppl. 1), 1-45.

10 Maladies infectieuses et tropicales : E. Pilly, 2002 18<sup>ème</sup> édition (Collège de France des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales).

11 Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections ORL et respiratoires basses : Afssaps, janvier 1999.

L'origine de ces affections est souvent virale et ne justifie pas la prise d'antibiotique. Aucune recommandation ne préconise l'emploi de cette spécialité dans ces affections.

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

#### **3.4. Intérêt en termes de santé publique**

Compte tenu du rapport efficacité/effets indésirables mal établi de cette spécialité, de l'absence de caractère habituel de gravité de l'affection traitée et de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique, cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

#### **3.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant.