

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
10 janvier 2018

Date d'examen par la Commission : 13 septembre 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 27 septembre 2017
a fait l'objet d'une audition le 10 janvier 2018.*

sulfate de néomycine, sulfate de polymyxine B, nystatine

POLYGYNAX, capsule vaginale

B/6 (CIP : 34009 494 835 1 8)

POLYGYNAX VIRGO, capsule vaginale

B/6 (CIP : 34009 216 105 5 0)

Laboratoire INNOTECH INTERNATIONAL

Code ATC	G01AA51 (anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement local des vaginites et contenant plusieurs principes actifs (antifongiques et antibiotiques) à la demande de la Commission Renouvellement d'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement local des vaginites à germes sensibles et des vaginites non spécifiques. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales : POLYGYNAX VIRGO, capsule vaginale : 15/05/1973 - Validation 27/01/1997 (procédure nationale) POLYGYNAX, capsule vaginale : 10/09/1968 – Validation 11/02/1997 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2017 G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles G01 : Anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique G01A : Anti-infectieux et antiseptiques, non associés aux corticoïdes G01AA : Antibiotiques G01AA51 : Nystatine en association

02 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Selon le rapport d'évaluation joint à cet avis et après débat et vote, la Commission estime :

02.1 Service Médical Rendu

- Les vaginites sont des affections fréquentes qui ne présentent pas habituellement de caractère de gravité. Elles peuvent cependant induire une gêne importante à type d'inconfort, douleur, prurit affectant la qualité de vie.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- Il existe des alternatives thérapeutiques ciblées en fonction des étiologies des vaginites (antifongiques pour les candidoses, nitro-5-imidazolés pour la vaginose bactérienne).
- Les spécialités POLYGYNAX sont des traitements d'appoint.

- Intérêt de santé publique :

- les vaginites sont des affections fréquentes qui ne présentent pas habituellement de caractère de gravité,
- ces affections ont une prévalence élevée,
- Il existe des traitements ciblés en fonction des étiologies, en dehors des vaginites bactériennes pour lesquelles le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert par les antifongiques,
- au vu des données disponibles, il n'en est pas attendu d'impact en termes de morbidité ou d'organisation des soins.

Compte tenu de ces éléments, les spécialités POLYGYNAX ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par POLYGYNAX et POLYGYNAX VIRGO est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Rapport d'évaluation

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

03 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.

03.1 Historique et contexte de la réévaluation

3.1.1 Historique de la réévaluation

En mai 2015, lors de l'examen du renouvellement d'inscription de la spécialité POLYGYNAX, composée d'un antifongique et de 2 antibiotiques (nystatine, néomycine et polymyxine B), la commission de la Transparence a souhaité réévaluer l'ensemble des spécialités comprenant plusieurs principes actifs (antifongiques et, antibiotiques) indiquées dans le traitement des vaginites.

Cette réévaluation concerne donc les spécialités POLYGYNAX et TERGYNAN. Cette dernière comprend un antifongique et 2 antibiotiques (nystatine, néomycine et métronidazole).

Entre mai 2015 et juillet 2017, une étude clinique comparative d'efficacité et de tolérance concernant la spécialité POLYGYNAX capsule vaginale a été réalisée et incluse dans cette réévaluation.

3.1.2 Contexte médical^{1,2,3,4,5}

La vaginite est un motif fréquent de consultation gynécologique. Cette pathologie correspond à une inflammation de la muqueuse vaginale dont l'origine est le plus souvent infectieuse. La vaginite ne présente pas habituellement de caractère de gravité et ne met pas en jeu le pronostic vital. Elle peut cependant induire une gêne importante à type d'inconfort, douleur, prurit.

D'après le libellé de leurs indications et leur composition, le traitement des vaginites par POLYGYNAX ou TERGYNAN concerne trois étiologies :

- Vaginose bactérienne (VB) ou « vaginite non spécifique » :

La flore vaginale normale comprend des bactéries aérobies et anaérobies, les lactobacilles en représentant plus de 95%. La vaginose bactérienne est un syndrome traduisant un déséquilibre de la flore vaginale avec remplacement des lactobacilles (flore de Döderlein) par de nombreux microorganismes commensaux parmi lesquels des anaérobies (*Mobiluncus* sp, *Prevotella* sp, etc...), *Mycoplasma hominis* et *Gardnerella vaginalis* dont la prolifération est responsable des symptômes (leucorrhées malodorantes). La VB est la cause la plus fréquente des leucorrhées.

La VB favorise la transmission du VIH. Au cours de la grossesse, elle a été associée à la prématurité, à la rupture prématurée des membranes et à des endométrites. La présence d'une VB lors de procédures invasives telles que la pose d'un dispositif intra utérin, une biopsie utérine ou un curetage a été associée à un syndrome inflammatoire pelvien ultérieur ou à une infection du dôme vaginal.

Les médicaments indiqués dans le traitement de la vaginose bactérienne comprennent les antibiotiques de la famille des nitro-5-imidazolés administrés par voie orale et/ou vaginale ainsi que les spécialités POLYGYNAX et TERGYNAN.

- Candidose vulvo-vaginale

La candidose vulvo vaginale est aussi un déséquilibre de la flore vaginale avec prolifération de levures saprophytes : le plus souvent *Candida albicans* (70 à 90% des cas), plus rarement d'autres candida. Elle est très fréquente : environ 75% des femmes auront au moins un épisode au cours de leur vie et 5 à 10% plus d'un épisode. Les traitements antibiotiques, les déficits immunitaires et le diabète sont des facteurs favorisants.

Les médicaments indiqués dans le traitement de la candidose vulvo vaginale comprennent les antifongiques de la famille des azolés. Les spécialités POLYGYNAX et TERGYNAN ne sont pas indiquées spécifiquement dans le traitement des candidoses mais contiennent un principe actif antifongique.

- Vaginites bactériennes ou mixtes.

Les vaginites bactériennes (à entérobactéries, streptocoques, staphylocoques, proteus ou autres) et les vaginites mixtes (à candida + bactériennes) représentaient dans une étude environ 30% des étiologies⁶. Elles seraient plus fréquentes avant la puberté et après la ménopause en raison de l'absence de flore de Döderlein⁷.

Aucun médicament n'est indiqué spécifiquement dans le traitement des vaginites bactériennes et mixtes ; cependant les spécialités POLYGYNAX et TERGYNAN, indiquées dans le traitement des «vaginites à germes sensibles», contiennent une association antibiotique-antifongique et sont

¹ Société Française de Dermatologie (SFD) - Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les Maladies Sexuellement transmissibles – Février 2016

² SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE - No. 320, March 2015 - Vulvovaginitis: Screening for and Management of Trichomoniasis, Vulvovaginal Candidiasis, and Bacterial Vaginosis

³ Agence de santé publique du Canada - Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections. Section 4 - Management and Treatment of Specific Syndromes. Vaginal Discharge (Bacterial Vaginosis, Vulvovaginal Candidiasis, Trichomoniasis)

⁴ Centers for disease control. Sexually Transmitted Diseases - Treatment Guidelines, 2015

⁵ FSRH and BASHH Guidance - Management of Vaginal Discharge in Non-Genitourinary Medicine Settings - February 2012

⁶ Bohbot J.M.et al. The etiologic diversity of vaginitis (Diversité étiologique des vaginites). Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2012 ;40 : 1-5 (étude financée par le laboratoire INNOTECH INTERNATIONAL)

⁷ CNGOF - Support de Cours - Item 88 : Infections génitales de la femme : Leucorrhées - 2010-2011.

03.2 Rappel des précédentes évaluations

3.2.1 POLYGYNAX

Date de l'avis (motif de la demande)	1er avril 2009 (renouvellement d'inscription)
Indication	« Traitement local des vaginites à germes sensibles et des vaginites non spécifiques. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »
SMR (libellé)	• Les vaginites sont des affections fréquentes qui peuvent avoir des conséquences en termes de douleurs et d'altération de la qualité de vie. • Les spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif. • Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste. • Intérêt de santé publique : - Le fardeau de santé publique induit par les vaginites est faible. - Le traitement des vaginites ne constitue pas un besoin de santé publique du fait de l'existence de traitements spécifiques des vaginites, utilisant des médicaments microbiologiquement « ciblés ». - Au vu des données disponibles, il n'en est pas attendu d'impact en termes de morbidité ou de qualité de vie. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités POLYGYNAX. • Ces spécialités sont des médicaments d'appoint. • Il existe des alternatives thérapeutiques. • Le service médical rendu par ces spécialités est modéré

3.2.2 TERGYNAN

Date de l'avis (motif de la demande)	1er avril 2009 (renouvellement d'inscription)
Indication	« Traitement local des vaginites à germes sensibles et des vaginites non spécifiques. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »
SMR (libellé)	• Les vaginites sont des affections fréquentes qui peuvent avoir des conséquences en termes de douleurs et d'altération de la qualité de vie. • La spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif. • Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen. • Intérêt de santé publique : - Le fardeau de santé publique induit par les vaginites est faible. - Le traitement des vaginites ne constitue pas un besoin de santé publique du fait de l'existence de traitements spécifiques des vaginites, utilisant des médicaments microbiologiquement « ciblés ». - Au vu des données disponibles, il n'en est pas attendu d'impact en termes de morbidité ou de qualité de vie. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité TERGYNAN. • Cette spécialité est un médicament d'appoint. • Il existe des alternatives thérapeutiques. • Le service médical rendu par cette spécialité est modéré.

03.3 Informations sur le médicament au niveau international

3.3.1 POLYGYNAX

PAYS	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Croatie	Oui (B/12) depuis le 23/02/2017	Celle de l'AMM
République Tchèque	Oui (B/6 et 12)	Les capsules vaginales de POLYGYNAX sont indiquées dans le traitement local des affections gynécologiques chez la femme adulte. POLYGYNAX est indiqué dans le traitement des pertes vaginales causées par: - une infection bactérienne commune, - <i>Candida albicans</i>, - infections mixtes. Dans la prévention: - avant toute intervention chirurgicale de l'appareil génital (chirurgie vaginale) - avant avortement, - avant et après l'électrocoagulation du col de l'utérus, - avant les examens intra-utérins (hystérographie).
Roumanie	Oui (B/12) depuis 2015	POLYGYNAX capsules molles vaginales est indiqué dans: - le traitement local des vaginites à germes sensibles (germes communs, <i>Candida albicans</i>) et le traitement des vaginites non spécifiques. - En prévention: - avant chirurgie dans la région pelvienne; - avant accouchement; - avant et après l'électrocoagulation du col de l'utérus; - avant examen intra-utérin (hystérographie). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.
Slovaquie	Oui (B/6) depuis novembre 2002	Les capsules vaginales de POLYGYNAX sont indiquées dans le traitement local des maladies gynécologiques – infections bactériennes et fongiques du vagin et du col de l'utérus. POLYGYNAX est indiqué: • pour traiter les pertes vaginales (fluor vaginalis) causées par: - des germes communs; - <i>Candida albicans</i>; - infections mixtes; • dans la prévention: - avant toute intervention chirurgicale du tractus génital (chirurgie vaginale); - avant avortement; - avant et après l'électrocoagulation du col de l'utérus; - avant examen intra-utérin (hystérographie).

3.3.2 TERGYNAN

Non applicable

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

04.1 Médicaments

4.1.1 POLYGYNAX

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
Association antibiotiques + antifongiques						
TERGYNAN (Métronidazole, Sulfate de néomycine, Nystatine) <i>Bouchara Recordati</i>	Non	Traitement local des vaginites à germes sensibles et des vaginites non spécifiques. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	01/04/2009	Modéré	Sans objet	Oui
Antibiotiques de la famille des nitro-5-imidazolés						
FLAGYL 500 mg, ovule (Métronidazole) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	Traitement local des vaginites à <i>Trichomonas</i> et des vaginites non spécifiques. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	16/09/2015	Modéré	Sans objet	Oui
FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé (Métronidazole) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	Vaginites non spécifiques	16/09/2015	Important	Sans objet	Oui
SECNOL 2 g, granulés en sachet-dose (secnidazole) <i>Iprad Pharma</i>	Non		11/01/2017	Important	Sans objet	Oui
FASIGYNE 500 mg, comprimé enrobé (tinidazole) <i>Teofarma</i>	Non		23/04/2014	Important	Sans objet	Oui

Antifongiques de la famille des azolés						
GYNO PEVARYL 150 mg, ovule GYNO PEVARYL LP 150 mg, ovule à libération prolongée (Nitrate d'éconazole) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	Traitement local des mycoses vulvo-vaginales surinfectées ou non par des bactéries Gram +.	03/06/2015	Modéré	Sans objet	Oui
GYNOPURA LP 150 mg, ovule à libération prolongée (Nitrate d'éconazole) <i>Besins International</i>	Non		---	---	---	Non
GYNO DAKTARIN 400 mg, capsule molle vaginale (Nitrate de miconazole) <i>Janssen-Cilag</i>	Non		23/07/2014	Modéré	Sans objet	Oui
LOMEXIN 600 mg, capsule molle vaginale (Nitrate de fenticonazole) <i>Effik</i>	Non	Candidoses génitales (vulvo-vaginite, cervicite) surinfectées ou non par des bactéries Gram +.	21/09/2016	Modéré	Sans objet	Oui
TERLOMEXIN 200 mg, capsule molle vaginale (Nitrate de fenticonazole) <i>Effik</i>						
FAZOL G 300 mg, ovule (Nitrate d'isoconazole micronisé) <i>Majorelle</i>	Non	Mycoses vaginales et vulvovaginales (candidoses) surinfectées ou non par des bactéries Gram+.	15/05/2013	Modéré	Sans objet	Oui
FONGAREX 900 mg, ovule (Nitrate d'omoconazole) <i>Besins International</i>	Non	Vulvovaginites mycosiques (généralement à <i>Candida</i> ; à l'exception des vaginites à <i>Candida glabrata</i>) qu'elles soient ou non surinfectées par une flore bactérienne à Gram (+).	15/10/2008	Modéré	Sans objet	Oui
MONAZOL, ovule (Nitrate de sertaconazole) <i>Ferrer Internacional</i>	Non	Traitement local des infections à <i>Candida</i> de la muqueuse vaginale. En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'une levure (<i>Candida</i> ...) sur la muqueuse vaginale ne peut constituer en soi une indication.	06/04/2011	Modéré	Sans objet	Oui
GYNO TROSYD 300 mg, ovule (Tioconazole) <i>Teofarma</i>	Non	Traitement local des mycoses vaginales, notamment à <i>Candida</i> .	08/01/2014	Modéré	Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

4.1.2 TERGYNAN

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
Association antibiotiques + antifongiques						
POLYGYNAX POLYGYNAX VIRGO (sulfate de néomycine, sulfate de polymyxine B, nystatine) <i>Innotech International</i>	Non	Traitement local des vaginites à germes sensibles et des vaginites non spécifiques. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	01/04/2009	Modéré	Sans objet	Oui
Antibiotiques de la famille des nitro-5-imidazolés						
Cf. tableau ci-dessus						
Antifongiques de la famille des azolés						
Cf. tableau ci-dessus						

Les spécialités à base de fluconazole (voie orale) sont indiquées dans les candidoses vaginales aiguës ou récidivantes, lorsqu'un traitement local n'est pas possible.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans les tableaux ci-dessus sont tous cliniquement pertinents.

05 DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE

05.1 POLYGYNAX

Le laboratoire a déposé quatre études dont trois publiées^{8,9,10} parmi lesquelles une étude de sensibilité in vitro¹⁰ n'a pas été prise en compte.

5.1.1 Etude PRISM

Titre	Etude PRISM : Polygynax as Empirical Treatment of Infectious Vaginitis: Assessment of the Efficacy
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé 1 :1 en double aveugle versus miconazole (GYNO-DAKTARIN)
Date et durée de l'étude	Début de l'étude : 07/09/2015 Fin du suivi : 25/08/2016
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité clinique de POLYGYNAX à celle du miconazole (GYNO-DAKTARIN) administré par voie vaginale dans le traitement probabiliste des vaginites infectieuses.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	- Femmes âgées de 18 à 64 ans - Présence de leucorrhées anormales associées à au moins un signe fonctionnel (sensation de brûlure au niveau du vagin et/ou douleur vaginale et/ou irritation vaginale) évoquant une vaginite infectieuse : vaginite bactérienne, non spécifique ou mixte (mycose vaginale surinfectée).
Principaux critères de non inclusion	- Vaginite récidivante (≥ 4 épisodes dans les 12 mois précédant l'inclusion) - Vaginite nécessitant un traitement systémique - Vaginite atrophique - Herpès génital ou pathologie vulvaire non infectieuse - Infection sexuellement transmissible suspectée ou diagnostiquée - Maladie ou traitement systémique susceptible d'entraîner une diminution de l'immunité (diabète, corticothérapie) - Traitement anti-infectieux systémique (antibiotique, antifongique) dans les 2 semaines précédant l'inclusion - Traitement hormonal intravaginal
Cadre et lieu de l'étude	France : médecins généralistes et gynécologues République tchèque : centres hospitaliers Slovaquie : centres hospitaliers Serbie : centres hospitaliers
Produits étudiés	POLYGYNAX : 1 capsule vaginale au coucher pendant 12 jours GYNO DAKTARIN : 1 capsule vaginale au coucher pendant 3 jours puis 1 capsule placebo pendant 9 jours
Critère de jugement principal	Taux de succès clinique à la fin du traitement : examen clinique par l'investigateur à la visite de fin de traitement (J15) ou en cas de sortie d'essai prématurée - Succès : disparition ou amélioration « substantielle » des leucorrhées, et/ou des signes cliniques de vaginite (brûlure et/ou douleur et/ou irritation vaginale). - Echec : persistance ou aggravation des leucorrhées et signes cliniques de vaginite, nécessité d'administrer un traitement spécifique ou alternatif
Parmi les critères de jugement secondaires	- Evaluation de l'efficacité clinique par l'investigateur à la visite de fin d'étude (J22) - Observance du traitement (nombre de capsules utilisées)
Taille de l'échantillon	En supposant un taux de succès de 88% dans le groupe POLYGYNAX et de 78% dans le groupe contrôle, avec $\alpha=5\%$ et une puissance de 90%, une proportion de 10% de patientes non éligibles/non évaluables, le nombre de patientes à inclure était de 650 en tout.

⁸ Bruhat MA. Place d'une association antibiotique locale dans le traitement des vaginites mycosiques et vaginites mixtes. Rev Fr Gynecol Obstet. 1992 ; 87(3) : 161-8.

⁹ Bohbot JM, Sednaoui P, Verrière F. Nystatin-Neomycin-Polymyxin B combination: efficacy and tolerance as 1st line local treatment of infectious vaginitis. Open J Obstetrics Gynecol 2014; 4: 445-54.

¹⁰ Choukri F, Benderdouche M, Sednaoui P. In vitro susceptibility profile of 200 recent clinical isolates of Candida spp. to topical antifungal treatments of vulvovaginal candidiasis, the imidazoles and nystatin agents. J Mycol Med 2014; 24(4): 303-7.

Méthode d'analyse des résultats	Les taux de succès cliniques ont été comparés dans la population FAS selon une procédure d'analyses séquentielles groupées avec une analyse intermédiaire d'efficacité et de futilité après inclusion de 325 patientes. L'analyse a été effectuée dans la population FAS (patientes randomisées à l'exception de celles n'ayant jamais pris un des traitements à l'étude, de celles ayant une IST dépistée à partir du prélèvement effectué avant la randomisation et de celles n'ayant aucune donnée post randomisation) des patientes « telles que traitées » (analysées dans le groupe du traitement effectivement reçu.)
--	--

RESULTATS

► Patientes incluses

Tableau 1 : répartition des patientes

	POLYGYNAX	GYNODAKTARIN
Patientes randomisées- n	326	332
Population FAS		
- Telles que randomisées - n/N (%)	314/326 (96,3)	297/332 (89,5)
- Telles que traitées - n/N (%)	302/326 (92,6)	309/332 (93,1)
Population de tolérance - n/N (%)	325/326 (99,7)	328/332 (98,8)
Sorties d'essai - n/N (%) dont :	56/326 (17,2)	71/332 (21,4)
- Echec du traitement	25	39
- IST contractée avant randomisation	24	19
- Non présentation à V3 (fin d'étude)	4	2
- Retrait du consentement	1	5
- EI/EIG	1	3
- Perdue de vue	0	2
- Incluse à tort	1	0
- Traitement associé interdit	0	1

EI : événement indésirable ; EIG : événement indésirable grave ;

Tableau 2 : caractéristiques des patientes à l'inclusion

	POLYGYNAX n=302	GYNODAKTARIN n=309
Age moyen ± écart-type (ans)	34,7 ± 10,1	33,7 ± 10,1
IMC ± écart-type (kg/m ²)	23,2 ± 4,1	23,3 ± 4,7
Analyse microbiologique (prélèvement à V1) :		
- Vaginite à <i>candida</i> – n (%)	72 (23,8)	75 (24,3)
- Vaginose bactérienne – n (%)	28 (9,3%)	46 (14,9%)
- Vaginite bactérienne – n (%)	41 (13,6%)	40 (12,9%)
- Vaginite mixte – n (%)	57 (18,9%)	53 (17,2)
- Prélèvement négatif – n (%)	104 (34,4)	95 (30,7)

IMC : indice de masse corporelle

► Critère de jugement principal

Le pourcentage de succès clinique dans la population FAS « telles que traitées » a été 91,1% dans le groupe POLYGYNAX et 86,7% dans le groupe GYNO DAKTARIN. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre groupes (p=0,09).

► Critères de jugement secondaires

Le pourcentage de succès clinique (disparition ou amélioration substantielle des signes cliniques) à J 22, soit 9 jours après la fin du traitement pour POLYGYNAX ou après la fin du traitement suivi du placebo pour GYNODAKTARIN a été 84,8% dans le groupe POLYGYNAX et 82,5% dans le groupe GYNO DAKTARIN.

L'observance du traitement a été 98,7% dans le groupe POLYGYNAX et 98,4% dans le groupe GYNO DAKTARIN.

5.1.2 Etudes publiées

Une étude prospective ouverte non comparative avait pour but d'évaluer l'efficacité d'un traitement par POLYGYNAX pendant 12 jours chez des femmes ayant une vaginite évoquant à l'examen clinique une vaginite bactérienne ou mixte n'ayant pas encore été traitée. Un total de 121 patientes a été inclus dont 62 (55,3%) ont eu des données cliniques et bactériologiques (prélèvement vaginal initial et après la fin du traitement) analysables. Le traitement a été jugé efficace par le médecin pour 76,6% des patientes ayant une évaluation clinique et bactériologique.

Une étude prospective ouverte non comparative avait pour but d'évaluer l'efficacité d'un traitement par POLYGYNAX pendant 12 jours chez des femmes ayant une vaginite évoquant à l'examen clinique une vaginite mycosique et/ou bactérienne. Les femmes ayant une infection sexuellement transmissible, une vaginose bactérienne, un traitement anti-infectieux local ou systémique concomitant n'étaient pas incluses dans l'étude. Le critère principal de jugement était le succès clinique (guérison ou amélioration des signes fonctionnels de vaginite) selon le jugement de l'investigateur.

Un total de 169 patientes a été inclus, dont 93 eu des données analysables. Parmi celles-ci, le pourcentage de succès clinique a été 97,8%.

05.2 TERGYNAN

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité

06 DONNEES CLINIQUES DE TOLERANCE

06.1 POLYGYNAX

6.1.1 Etude PRISM

La durée moyenne d'exposition au traitement a été $11,5 \pm 1,7$ jours dans le groupe POLYGYNAX et $11,6 \pm 1,6$ jours dans le groupe GYNODAKTARIN.

Tableau 3 : répartition des événements indésirables (EI).

	POLYGYNAX n=325	GYNODAKTARIN n=328
Evénements indésirables - n patientes (%)	44 (13,5)	38 (11,6)
EI ayant entraîné un arrêt de traitement - n patientes (%)	1* (0,3)	4† (1,2)
Evénement indésirable grave - n patientes (%)	1‡ (0,3)	

* : douleur abdominale ; † : sensation de brûlure génitale/vulvovaginale, douleur vulvovaginale, ménorragie, douleur au site d'administration, eczéma, prurit ; ‡ : exposition au traitement au cours d'une grossesse survenue en cours d'étude ;

Tableau 4 : événements indésirables les plus fréquents ($\geq 1\%$ des patientes)

	POLYGYNAX n=325	GYNODAKTARIN n=328
Céphalées - n patients (%)	18	5
Douleurs abdominales	4	4

6.1.2 Données de pharmacovigilance

► Le laboratoire a fourni un PSUR couvrant la période du 1^{er} mai 2010 au 31 janvier 2017).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications des RCP de POLYGYNAX et POLYGYNAX VIRGO ont été réalisées (cf annexe 1).

- Contre-indication en cas d'allergie au soja ou à l'arachide.
- Contre-indication à l'emploi de diaphragmes et préservatifs en latex (seuls les préservatifs étaient mentionnés auparavant).
- Section « Surdosage » : une administration excessive et prolongée pourrait entraîner des effets systémiques (auditifs et rénaux) notamment chez les insuffisants rénaux. Un emploi prolongé expose également à un risque accru d'eczéma allergique.
- Section « Grossesse et allaitement » : la mention de risque ototoxique en cas d'exposition pendant la grossesse en raison de la présence de néomycine a été notamment ajoutée.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

06.2 TERGYNAN

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 3 septembre 2011 au 4 septembre 2014).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. annexe 2).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

07 DONNEES DE PRESCRIPTION

07.1 POLYGYNAX

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 hiver 2016), le nombre de prescriptions de la spécialité POLYGYNAX est estimé à 375 000. POLYGYNAX a été principalement prescrit dans les vaginites aiguës (34% des prescriptions), autres infections non inflammatoires précisées du vagin (20%), candidose de la vulve et du vagin, mycose sans précision (9%).

POLYGYNAX VIRGO a fait l'objet de 32 900 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

07.2 TERGYNAN

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), TERGYNAN a fait l'objet de 17 250 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

08 RESUME & DISCUSSION

Lors de sa séance du 20 mai 2015, la commission de la Transparence a souhaité réévaluer le Service Médical Rendu des spécialités indiquées dans le traitement local des vaginites et contenant plusieurs principes actifs (antifongiques et antibiotiques).

08.1 POLYGYNAX

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle (Etude PRISM) a comparé l'efficacité clinique de POLYGYNAX à celle du miconazole (GYNO-DAKTARIN) administré par voie vaginale dans le traitement probabiliste des vaginites infectieuses chez des femmes ayant des leucorrhées anormales associées à au moins un signe fonctionnel évoquant une vaginite bactérienne, non spécifique ou mixte (mycose vaginale surinfectée).

Le critère de jugement principal était le taux de succès à la fin du traitement (examen clinique par l'investigateur à la visite de fin de traitement (J15)).

Un total de 326 patientes a été inclus dans le groupe POLYGYNAX et de 332 patientes dans le groupe GYNODAKTARIN.

Le pourcentage de succès clinique dans la population FAS a été 91,1% dans le groupe POLYGYNAX et 86,7% dans le groupe GYNO DAKTARIN. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre groupes.

Deux études publiées de faible niveau de preuve ont conclu à un succès clinique du traitement dans respectivement 76,6% et 97,8% des cas.

Les événements indésirables les plus fréquents sous traitement par POLYGYNAX dans l'étude PRISM ont été les céphalées.

Le profil de tolérance connu pour POLYGYNAX n'a pas été modifié depuis le précédent avis de la Commission.

08.2 TERGYNAN

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

Le profil de tolérance connu pour cette spécialité n'a pas été modifié depuis le précédent avis de la Commission.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact des spécialités POLYGYNAX et TERGYNAN sur la morbidité ou la qualité de vie.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations concernant le traitement des vaginites^{1,2,3,4,5} mentionnent deux étiologies concernées par les spécialités POLYGYNAX et TERGYNAN : la vaginose bactérienne (ou « vaginite non spécifique ») et la candidose.

- Vaginose bactérienne (VB) :

Le traitement de première intention est le métronidazole administré par voie orale : 500 mg x 2/jour ou par voie vaginale pendant 7 jours.

- Candidose vulvo-vaginale

Les traitements de première intention sont les antifongiques azolés par voie locale pendant 1 à 7 ou 14 jours selon les spécialités.

En dehors de ces deux infections non sexuellement transmissibles citées dans l'ensemble des recommandations concernant les vaginites (vaginose bactérienne et mycose), le CNGOF

mentionne les vaginites à germes banaux⁷ et recommande notamment la spécialité POLYGYNAX pour leur traitement.

Le résumé des caractéristiques des produits doit être respecté.

L'usage de ces médicaments chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Ces spécialités sont des traitements d'appoint.

RCP du 09/06/2011 déposé lors de la précédente soumission	RCP en vigueur du 17/03/2016	Dates des rectificatifs
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Sulfate de Néomycine.....35 000 UI Sulfate de Polymyxine B.....35 000 UI Nystatine.....100 000 UI Monopalmitostéarate d'éthylène glycol, palmitostéarate de macrogol 300 et 1500 (Téfose® 63)...125,00 mg Huile de soja hydrogénée.....30,00 mg Diméticone 1000 q.s.p.....2500,00 mg Pour un contenu de capsule de 2500 mg Gélatine.....381,20 mg Glycérol.....191,50 mg Diméticone 1000.....86,90 mg Pour une capsule vaginale de 3180 mg	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Sulfate de Néomycine.....35 000 UI Sulfate de Polymyxine B.....35 000 UI Nystatine.....100 000 UI Pour une capsule vaginale. Excipient à effet notoire : huile de soja hydrogénée. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	31/01/2014
4.3 Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes : Tout antécédent d'hypersensibilité à l'un des composants (ou sensibilisation de groupe). Utilisation de diaphragmes et de préservatifs en latex. Ce médicament est généralement déconseillé, en association avec des produits spermicides.	4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes : - En cas d'antécédent d'hypersensibilité à l'un des composants (ou sensibilisation de groupe), - En cas d'utilisation de diaphragmes et de préservatifs en latex, En cas d'allergie à l'arachide ou au soja, en raison de la présence d'huile de soja. Ce médicament est généralement déconseillé, en association avec des produits spermicides.	31/01/2014
4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi Mises en garde : En cas d'intolérance locale ou de réaction allergique, le traitement sera interrompu. La sensibilisation par voie locale aux antibiotiques peut compromettre l'utilisation ultérieure par voie générale du même antibiotique ou d'antibiotiques apparentés. Précautions d'emploi : La durée du traitement doit être limitée en raison du risque de sélection de germes résistants et de surinfection par ces germes. En l'absence de données sur l'importance des fractions de néomycine et de polymyxine B résorbées par la muqueuse, on ne peut exclure la possibilité d'effets systémiques, majorés en cas d'insuffisance rénale.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde : En cas d'intolérance locale ou de réaction allergique, le traitement sera interrompu. La sensibilisation par voie locale aux antibiotiques peut compromettre l'utilisation ultérieure par voie générale du même antibiotique ou d'antibiotiques apparentés. Précautions d'emploi : La durée du traitement doit être limitée en raison du risque de sélection de germes résistants et de surinfection par ces germes. En l'absence de données sur l'importance des fractions de néomycine et de polymyxine B résorbées par la muqueuse, on ne peut exclure la possibilité d'effets systémiques, majorés en cas d'insuffisance rénale. Ce médicament contient de l'huile de soja et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).	31/01/2014
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Association contre-indiquée :	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Associations contre-indiquées	31/01/2014

+ <u>préservatifs</u> : Risque de rupture des préservatifs. Association déconseillée : + <u>spermicide</u> : Tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.	+ Préservatifs et Diaphragmes (latex) <u>Risque de rupture.</u> <u>Associations déconseillées</u> + Spermicide Tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.	
• 4.6 Grossesse et allaitement Grossesse Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, l'utilisation de Polygynax est déconseillée pendant la grossesse. Allaitement En l'absence de données sur le passage de ce médicament dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter.	• 4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Compte tenu de la présence dans cette spécialité d'un aminoside, la néomycine, à l'origine d'un risque ototoxique, et de l'éventualité d'un passage systémique, l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte est déconseillée. <u>Allaitement</u> Compte tenu de l'immaturité digestive du nouveau-né et des propriétés pharmacocinétiques de ce médicament, sa prescription n'est pas recommandée en cas d'allaitement.	31/01/2014
• 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	• 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines <u>Sans objet.</u>	31/01/2014
• 4.8 Effets indésirables Possibilité d'eczéma allergique de contact ; celui-ci survient plus fréquemment en cas d'emploi prolongé. Ces lésions peuvent s'étendre à distance de la zone traitée. En raison de la présence d'huile de soja, risque de survenue de réaction d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire). Le risque d'apparition d'effets systémiques toxiques (rénaux, auditifs) est limité, compte tenu du traitement court préconisé.	• 4.8. Effets indésirables Possibilité d'eczéma allergique de contact ; celui-ci survient plus fréquemment en cas d'emploi prolongé. Ces lésions peuvent s'étendre à distance de la zone traitée. Le risque d'apparition d'effets systémiques toxiques (rénaux, auditifs) est limité, compte tenu du traitement court préconisé. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.	31/01/2014
• 4.9 Surdosage	• 4.9. Surdosage Une administration excessive et prolongée pourrait entraîner des effets systémiques (auditifs et rénaux) notamment chez les insuffisants rénaux. Un emploi prolongé expose également à un risque accru d'eczéma allergique.	31/01/2014
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES • 5.1 Propriétés pharmacodynamiques ANTI-INFECTIEUX LOCAL [.....]	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES • 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : ANTIINFECTIEUX et ANTISEPTIQUES à USAGE GYNECOLOGIQUE [.....]	31/01/2014
• 5.2 Propriétés pharmacocinétiques	• 5.2. Propriétés pharmacocinétiques <u>Non renseigné.</u>	31/01/2014
• 5.3 Données de sécurité précliniques	• 5.3. Données de sécurité précliniques <u>Non renseigné.</u>	31/01/2014

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients Stéarate de polyoxyéthylène glycol 300 et 1500 et d'éthylène glycol de type Téfose 63, huile de soja hydrogénée, diméticone 1000. <u>Composition de l'enveloppe de la capsule molle : gélatine, glycérol, diméticone 1000.</u>	31/01/2014
6.2 Durée de conservation 18 mois sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 2 ans sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium).	6.3. Durée de conservation 2 ans.	17/03/2016
6.4 Nature et contenance du récipient Plaquette thermoformée (PVC/Aluminium ou PVC/PVDC/Aluminium) de 6 capsules.	6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 6, 12 ou 60 capsules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.	17/03/2016
6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation	6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation <u>Pas d'exigences particulières.</u>	31/01/2014
7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE 308 502.0 : 6 capsules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 494 835.1 : 6 capsules sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium). 336 026.5 : 12 capsules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). 494 836.8 : 12 capsules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). 553 420.3 : 60 capsules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). 578 478.5 : 60 capsules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).	8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE 34009 494 835 1 8 : plaquette(s) PVC/PVDC/aluminium de 6 capsules. 34009 494 836 8 6 : plaquette(s) PVC/PVDC/aluminium de 12 capsules. 34009 578 478 5 2 : plaquette(s) PVC/PVDC/aluminium de 60 capsules.	17/03/2016
	9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION 11 février 1997 / 11 février 2007	31/01/2014
10. DATE D'APPROBATION / REVISION 9 juin 2011	10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 17 mars 2016	17/03/2016
	11. DOSIMETRIE Sans objet.	31/01/2014
	12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet.	31/01/2014