

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
21 mars 2018***Date d'examen par la Commission : 7 mars 2018****oxytétracycline / polymyxine B / dexaméthasone / nystatine*****AURICULARUM, poudre et solvant pour suspension pour
instillation auriculaire**

Boîte de 1 flacon de poudre et 10 ml de solvant en ampoule (CIP : 34009 364 014 8 8)

Laboratoire GRIMBERG

Code ATC	S02CA06 (dexaméthasone et anti-infectieux en association)
Motif de l'examen	Réévaluation, à la demande de la Commission, du Service Médical Rendu de l'ensemble des médicaments en gouttes auriculaires associant un corticoïde à un (des) antibiotique(s).
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	Traitement local des otites chroniques¹: <ul style="list-style-type: none">- en préopératoire pour assèchement,- en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie.

Avis favorable au maintien de la prise en charge dans l'indication concernée

¹ L'indication dans le traitement local des otites externes d'origine bactérienne et/ou mycosique a fait l'objet d'un avis séparé (avis du 9 novembre 2017).

SMR	Faible
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de seconde intention dans le traitement local des otites chroniques : <ul style="list-style-type: none">- en préopératoire pour assèchement,- en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétro-mastoidien avec ou sans tympanoplastie, à réserver en cas d'infection mycosique avérée par une analyse bactériologique.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	06/08/1987 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	S : Organes sensoriels S02 : Médicaments otologiques S02CA : Anti-infectieux et corticoïdes en association S02CA06 : Dexaméthasone et anti-infectieux

02 CONTEXTE

A l'occasion de l'examen des demandes de renouvellement de l'inscription de plusieurs spécialités en gouttes auriculaires comportant une association antibiotique(s) + corticoïde, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer le service médical rendu (SMR) de l'ensemble des médicaments associant un antibiotique à un corticoïde administrés par voie auriculaire dans l'ensemble de leurs indications.

Le présent avis concerne l'indication d'AURICULARUM dans le traitement local des otites chroniques :

- en préopératoire pour assèchement,
 - en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie.
- L'indication dans le traitement local des otites externes d'origine bactérienne et/ou mycosique a fait l'objet d'un avis séparé (avis du 9 novembre 2017).

AURICULARUM est le seul médicament associant des antibiotiques à un corticoïde et un antifongique qui soit indiqué dans le traitement local des otites chroniques.

L'otite chronique est une pathologie inflammatoire et/ou infectieuse de la muqueuse de l'oreille moyenne, entraînant une collection dans les cavités de l'oreille moyenne (épanchement rétrotympanique), sans signes d'infection aiguë et persistant au-delà de 3 mois². Elle peut évoluer à tympan ouvert ou fermé.

Les complications possibles sont une perte auditive, mastoïdite, labyrinthites, paralysie faciale, atrophie tympanique pouvant conduire à des poches de rétractions postéro-supérieures ou des otites cholestéatomateuses.

L'otite chronique ou otite séromuqueuse (non cholestéatomateuse) est fréquemment consécutive à une otite moyenne aiguë mal soignée ou à répétition. Le traitement médicamenteux n'est pas justifié^{2,3,4}. Le traitement comporte la désinfection rhinopharyngée et si nécessaire, l'aspiration des sécrétions dans le conduit auditif en cas d'otite chronique à tympan ouvert. Un traitement chirurgical (pose d'aérateurs transtympaniques) peut être nécessaire dans les otites chroniques à

² Haute Autorité de Santé. Fiche pertinence de soins : « Pose d'aérateurs transtympaniques dans l'otite moyenne séreuse et séromuqueuse chronique bilatérale chez l'enfant. Mars 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-04/dir1/rapport_app17_fiche_pertinence_att_cd_2017_03_22_vfinale.pdf

³ Société Française d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale. Recommandations de pratiques cliniques : « Prise en charge thérapeutique des OSM de l'enfant ».2016 https://www.orlfrance.org/wp-content/uploads/2017/06/RPC_OSM_TL_2016.pdf

⁴ Société Française 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>

tympan fermé en cas de gêne auditive importante, d'otites à répétition ou de rétraction tympanique. Eventuellement, une adénoïdectomie voire une paracentèse peuvent être associées à la pose d'aérateurs transtympaniques.

L'otite cholestéatomateuse est une pseudo-tumeur épidermoïde envahissant les cavités de l'oreille moyenne. C'est la forme la plus sévère des otites chroniques. Son évolution est caractérisée par le risque de complications en l'absence de traitement : paralysie faciale périphérique, labyrinthite et complications endocrâniennes. Son traitement est chirurgical par évidement pétromastoïdien. Une surveillance régulière clinique et/ou radiologique (scanner ou IRM avec techniques adaptées) postopératoire pendant au moins 10 ans est impérative⁴.

Un traitement antibiotique local peut être nécessaire en pré-opératoire avant la pose d'aérateurs transtympaniques uniquement pour assécher l'oreille en cas d'otorrhée purulente⁵. De même, avant tympanoplastie pour cholestéatome, un traitement local à base de gouttes ou poudres auriculaires ne sera prescrit qu'en cas de surinfection. Le choix du traitement sera guidé par les résultats du prélèvement bactériologique⁵. Souvent, seul le geste chirurgical permettra dans ces cas l'éradication du foyer infectieux. ou en post-opératoire sur cavité d'évidement en cas de surinfection⁵. L'assèchement de l'oreille permet aussi de réaliser un examen otoscopique précis⁴. Les fluoroquinolones sont les traitements de première intention (ciprofloxacine et ofloxacine). Les aminosides n'ont pas d'indication dans l'otite chronique. Les surinfections mycosiques sont fréquentes dans l'oreille opérée, justifiant un traitement adapté comportant aspirations répétées et prescription locale de l'association oxytétracycline + polymyxine B + dexaméthasone + nystatine⁵.

02.1 Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis	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 chroniques : - en préopératoire pour assèchement, - en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.
SMR	<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 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. <p>Le service médical rendu par AURICULARUM, poudre et solvant pour instillation auriculaire est important.</p>

⁵ Société Française d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale. Recommandations de pratiques cliniques : « Utilisation des gouttes et poudres à usage auriculaire ». https://www.orlfrance.org/wp-content/uploads/2017/06/RPC2_gouttes_auric_long.pdf

Date de l'avis	16/12/2015 Réévaluation du SMR à la demande de la Commission
Indication	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. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.
SMR	<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. ▀ Il existe des alternatives pour le traitement des otites chroniques et externes d'origine bactérienne. <p>En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par AURICULARUM est modéré dans les indications de l'AMM.</p>

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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. »

04 POSOLOGIE

« **Posologie**

Voie locale auriculaire

Sous forme de poudre :

Insuffler une dose de produit obtenue par une pression sur le flacon (Mode d'administration) 1 à 2 fois par jour, ou tous les 2 à 3 jours.

Sous forme de suspension :

Instiller 5 à 10 gouttes de la suspension obtenue (Mode d'administration) dans le conduit auditif de l'oreille atteinte, une à deux fois par jour. [...]

Durée du traitement

La durée du traitement est habituellement de 7 jours, pouvant aller jusqu'à 15 jours maximum dans le traitement de l'otomyxose.»

comparateurs cliniquement pertinents

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Il existe d'autres spécialités antibiotiques en gouttes auriculaires indiquées dans l'otite chronique (voir tableau ci-dessous), toutefois, seul AURICULARUM comporte un antimycosique.

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge oui/non
CILOXAN 3 mg/ml Ciprofloxacine <i>Novartis Pharma S.A.S.</i>	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	<p><u>Avis d'inscription du 19/10/2011 :</u></p> <p>Compte tenu,</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, <p>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.</p>	Oui
OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml Ofloxacine <i>Sanofi-Aventis France</i>	<p>Traitement local des otorrhées purulentes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sur aérateur transtympanique, - sur cavité d'évidement, - sur otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert. <p>Remarque : aucune étude n'a été menée dans l'otite externe.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>	15/04/ 2015 (RI)	Important	Sans objet.	

<p>OTOFA</p> <p>Rifamycine</p> <p><i>Bouchara-recordati</i></p>	<p>Traitement local de certaines otorrhées purulentes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sur aérateur transtympanique, - sur cavité d'évidement, - sur otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert. <p>NB : la rifamycine est inactive sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> avec de fréquents échecs cliniques et microbiologiques. Cette bactérie est responsable d'au moins 30 % des infections pour lesquelles la spécialité est indiquée.</p> <p>Remarque : aucune étude n'a été menée dans l'otite externe.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens</p>	<p>05/10/2011 (RI)</p>	<p>Important</p>	<p>Sans objet</p>	
--	--	------------------------	------------------	-------------------	--

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents, cependant aucun de ces comparateurs ne comporte un antimycosique contrairement à AURICULARUM.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

Le laboratoire n'a présenté aucune nouvelle étude d'efficacité depuis les précédents avis de réévaluation du 16/12/2015.

Pour rappel, seule une étude comparative randomisée ouverte est disponible dans l'indication otites chroniques (étude Freche 1988, non publiée). Elle a comparé AURICULARUM (en solution ou en poudre, cette dernière forme n'étant plus commercialisée) à POLYDEXA (néomycine/polymyxine/dexaméthasone) chez 84 patients ayant une otite moyenne chronique. POLYDEXA n'est pas un comparateur pertinent car il a une AMM uniquement dans l'otite externe aiguë. Par ailleurs, les faiblesses méthodologiques de l'étude ne permettent pas d'en retenir les résultats (notamment, pas de définition d'un critère de jugement principal, pas d'hypothèses statistiques et de calcul de l'effectif de l'étude, pas de gestion de l'inflation du risque α).

06.2 Tolérance

► 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 de tolérance.

► 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.

06.3 Données 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 de la spécialité AURICULARUM est estimé à 326 650. 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 %).

06.4 Résumé & discussion

Aucune donnée d'efficacité pertinente ne permet d'apprécier l'efficacité d'AURICULARUM dans le traitement des otites chroniques. Il n'y a pas de donnée justifiant l'intérêt d'un corticoïde dans la composition d'AURICULARUM.

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.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

► Stratégie thérapeutique

Dans l'otite chronique en préopératoire pour assèchement

Selon les recommandations de la SFORL (2001)⁵, l'assèchement d'une otorrhée chronique ou récidivante à travers une perforation tympanique non marginale, sans relation avec un cholestéatome, est un préalable à la réalisation d'une tympanoplastie. Les fluoroquinolones sont prescrites en première intention. Si l'oreille est sèche, il n'y a pas lieu dans ces cas de prescrire avant l'intervention un traitement local, quel qu'il soit.

Avant tympanoplastie pour cholestéatome, un traitement local à base de gouttes ou poudres auriculaires ne sera prescrit qu'en cas de surinfection. Le choix du traitement sera guidé par les résultats du prélèvement bactériologique réalisé de façon systématique. Souvent, seul le geste chirurgical permettra dans ces cas l'éradication du foyer infectieux⁵.

Dans l'otite chronique en post-opératoire sur cavité d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie.

Selon les recommandations de la SFORL (2001)⁵, en cas de surinfection d'une cavité d'évidement ou d'une tympanoplastie en technique ouverte, accompagnée d'une perforation du néotympan, il d'utiliser des gouttes contenant des fluoroquinolones.

Les surinfections mycosiques sont fréquentes dans l'oreille opérée, justifiant un traitement adapté comportant aspirations répétées et prescription locale de l'association oxytétracycline + polymyxine B + dexaméthasone + nystatine.

► Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

AURICULARUM associe deux antibiotiques non fluoroquinolones (oxytétracycline et polymyxine B), un antimycosique (nystatine) et un corticoïde. Son efficacité dans le traitement local de l'otite chronique pour assèchement en préopératoire et en post-opératoire sur cavité d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie est mal établie et l'association d'un corticoïde à la préparation antibiotique et antimycosique n'est pas justifiée, toutefois, AURICULARUM est la seule spécialité comportant un antimycosique. Par conséquent, AURICULARUM doit être considéré

comme un traitement de seconde intention dont la prescription doit être guidée par l'analyse bactériologique du prélèvement.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

08.1 Service Médical Rendu

▸ Les otites chroniques ne présentent pas de caractère habituel de gravité en dehors des otites chroniques cholestéatomateuses. Les complications peuvent être invalidantes (risque de surdité) voire engager le pronostic vital en cas de complications endocrâniennes ou méningées des otites cholestéatomateuses. Les otites chroniques peuvent se surinfecter et les surinfections mycosiques sont particulièrement fréquentes dans les otites chroniques cholestéatomateuses.

▸ AURICULARUM entre dans le cadre d'un traitement à visée curative dans les otites chroniques en cas d'otorrhée en pré-opératoire et de surinfection en post-opératoire sur cavité d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie.

▸ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

▸ AURICULARUM est un traitement de seconde intention dans le traitement local des otites chroniques :

- en préopératoire pour assèchement,
- en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie, à réserver en cas d'infection mycosique avérée par une analyse bactériologique.

▸ Il existe des alternatives thérapeutiques pour le traitement des otites chroniques d'origine bactérienne. Il n'existe pas d'alternative en cas de d'otomycose.

▸ Intérêt de santé publique

En l'état actuel des données, cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'otite externe aiguë.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AURICULARUM, poudre et solvant pour suspension pour instillation auriculaire, est faible dans le traitement local des otites chroniques :

- en préopératoire pour assèchement,
- en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie.

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 « traitement local des otites chroniques :

- en préopératoire pour assèchement,
- en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie »

et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 15 %