

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
7 mars 2018***Date d'examen par la Commission : 25 octobre 2017****ciprofloxacin / dexamethasone*****CILOXADEx 3 mg/1mg, suspension pour instillation auriculaire**

Flacon de 5 ml (CIP : 34009 224 397 1 6)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

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)
Indication concernée	Chez les adultes et les enfants, traitement des otorrhées sur aérateurs transtympaniques.

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

SMR	Faible
Place dans la stratégie thérapeutique	Les fluoroquinolones sont les traitements de première intention dans le traitement des otorrhées sur aérateurs transtympaniques, toutefois, l'intérêt d'associer un corticoïde à l'antibiotique local n'a pas été démontré dans des études cliniques méthodologiquement recevables. Par conséquent, CILODEX doit être considéré comme un traitement de seconde intention.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	14/12/2012 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	S S02 S02CA S02CA06 Organes sensoriels Médicaments otologiques Anti-infectieux et corticoïdes en association Anti-infectieux et dexaméthasone en association

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(des) antibiotique(s) à un corticoïde administrés par voie auriculaire dans l'ensemble de leurs indications.

Le présent avis concerne uniquement l'indication de CILOXADEx dans le traitement des otorrhées sur aérateurs transtympaniques. L'indication dans l'otite aiguë externe a fait l'objet d'un avis séparé (avis du 9 novembre 2017).

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 mois¹. 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. La pose d'aérateurs transtympaniques peut être nécessaire en cas de gêne auditive importante, d'otites à répétition ou de rétraction tympanique. En cas d'hypertrophie adénoïdienne symptomatique associée, une adénoïdectomie voire une paracentèse peuvent être associées à la pose d'aérateurs transtympaniques².

L'otorrhée est la complication la plus fréquente sur aérateurs transtympaniques. Le traitement par antibiothérapie locale est recommandé associé au nettoyage du conduit auditif³. En cas d'échec, une ablation de l'aérateur transtympanique peut être indiquée³.

¹ 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_app-17_fiche_pertinence_att_cd_2017_03_22_vfinale.pdf

² 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

³ Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé (ANSM). Recommandations « Antibiothérapie locale en ORL. 2004

Les fluoroquinolones sont les traitements de première intentions [ciprofloxacine (CILOXAN) et ofloxacine (OFLOCET)]. La rifamycine (OTOFA) possède une AMM dans cette indication, toutefois, elle est inactive sur *Pseudomonas aeruginosa* avec de fréquents échecs cliniques et microbiologiques. Or cette bactérie est responsable d'au moins 30 % des infections pour lesquelles la spécialité est indiquée. Elle sera utilisée en seconde intention après réalisation d'un antibiogramme. Les aminosides n'ont pas d'indication dans l'otite chronique. En cas d'échec du traitement de première intention, le recours à un ORL est recommandé pour un prélèvement bactériologique par aspiration particulièrement chez l'enfant. Dans ce cas, un traitement par voie générale peut être instauré⁴.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants :

- **Otorrhées sur aérateurs transtympaniques.**
- Otites aiguës externes⁴. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

Adultes et personnes âgées

Instillez quatre gouttes dans l'(les)oreille(s) atteinte(s), deux fois par jour pendant 7 jours, conformément aux différentes instructions d'instillations destinées aux patients atteints d'otorrhées sur aérateurs transtympaniques ou d'otites aiguës externes.

Globalement, aucune différence concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les autres patients adultes.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ce médicament ont été établies chez les enfants âgés de 6 mois et plus atteints d'otorrhées sur aérateurs transtympaniques et les enfants d'un an et plus atteints d'otites aiguës externes (voir rubrique 4.4 du RCP pour l'utilisation chez les enfants âgés de moins de 6 mois atteints d'otorrhées sur aérateurs transtympaniques et chez les enfants âgés de moins d'un an atteints d'otites aiguës externes). CILOXADEx peut être administré à la même posologie que chez les adultes (voir rubrique 5.2 du RCP).

Patients avec insuffisance hépatique ou insuffisance rénale

L'insuffisance hépatique ou rénale (d'intensité légère à modérée) ne modifie pas la pharmacocinétique de la ciprofloxacine ou de la dexaméthasone lors d'une administration systémique.

À la suite de l'administration auriculaire de CILOXADEx en suspension auriculaire, de faibles augmentations des concentrations plasmatiques de ciprofloxacine et de dexaméthasone peuvent être observées chez les patients atteints d'altérations sévères de la fonction hépatique ou rénale. Toutefois, l'exposition systémique à la ciprofloxacine ou à la dexaméthasone étant relativement faible lors d'une administration locale auriculaire, toute augmentation des concentrations systémiques due à un dysfonctionnement rénal ou hépatique resterait nettement inférieure aux concentrations plasmatiques bien tolérées chez les enfants ou les adultes recevant des doses recommandées par voies orale ou intraveineuse.

L'adaptation posologique de ce médicament chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique ou rénal n'est pas nécessaire. »

http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2004-atb-locale-ORL-recos-afssaps.pdf

⁴ Cette indication a fait l'objet d'un avis séparé (voir l'avis du 9 novembre 2017)

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Il existe d'autres spécialités antibiotiques en gouttes auriculaires pouvant être utilisés dans l'otite sur aérateurs transtympaniques. Il est à noter que CILOXAN comportant de la ciprofloxacine comme CILOXADEx a l'AMM dans les otites sur cavités d'évidement mais pas dans les otites sur aérateurs transtympaniques.

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 otites 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 otites 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>	15/04/2015 RI	Important	Sans objet.	Oui

	Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.				
OTOFA Rifamycine <i>Bouchara-Recordati</i>	Traitement local de certaines otorrhées purulentes : - sur aérateur transtympanique, - sur cavité d'évidement, - sur otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert. 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. Remarque : aucune étude n'a été menée dans l'otite externe. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens	05/10/2011 RI	Important	Sans objet	Oui

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Les fluoroquinolones étant les traitements de première intention dans le traitement de l'otorrhée sur aérateurs transtympaniques, OFLOCET et CILOXAN sont les comparateurs cliniquement pertinents de CILOXADEX.

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

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 transtympaniques
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> <p>▀ CILOXADEx, solution pour instillation auriculaire, entre dans le cadre d'un traitement curatif des otites aiguës externes et des otorrhées sur aérateurs transtympaniques.</p> <p>▀ Il s'agit d'un traitement de première intention.</p> <p>▀ 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.</p> <p>▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.</p> <p>▀ <u>Intérêt de santé publique attendu</u></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>

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité depuis le précédent avis d'inscription du 23/05/2013.

Rappel des données précédemment examinées par la Commission de la transparence :

« **Trois études dans le traitement de l'otorrhée sur aérateur transtympanique, chez des patients pédiatriques ayant une otite moyenne aiguë associée.**

- une étude de phase II (C-99-59), comparant l'efficacité et la tolérance d'une suspension auriculaire à base de ciprofloxacine 3 mg/ml + dexaméthasone 1 mg/ml (spécialité CIPRODEX) versus une solution auriculaire à base de ciprofloxacine 3 mg/ml seule (CILOXAN), en terme de délai pour faire cesser l'otorrhée. Cette étude de phase II, réalisée

aux USA entre mars 2000 et février 2001, ne peut être considérée comme pertinente dans le cadre de cette évaluation. En effet, la dose de l'association fixe ciprofloxacine 3mg/ml + dexaméthasone évaluée (3 gouttes x 2/j) ne correspond pas à celle recommandée dans l'AMM française de CILOXADEx (4 gouttes x2/j) et le comparateur choisi (CILOXAN) n'a pas d'AMM explicite en France dans cette indication.

- une étude de phase III (C-00-52), comparant l'efficacité et la tolérance d'une suspension auriculaire à base de ciprofloxacine 3 mg/ml + dexaméthasone 1mg/ml (CIPRODEX) versus ofloxacine 1,5 mg/0,5 ml, solution auriculaire en récipient unidose (spécialité FLOXIN, équivalente à OFLOCET 1,5mg/0,5ml). Cette étude a été réalisée aux USA et au Canada entre février 2001 et mai 2002. Cependant, la dose d'ofloxacine (5 gouttes x 2/j) administrée dans cette étude est inférieure à celle recommandée dans son AMM française (10 gouttes x 2/j).
- une étude de phase IV (C-02-57), comparant l'efficacité et la tolérance d'une suspension auriculaire à base de ciprofloxacine 3 mg/ml + dexaméthasone 1mg/ml (spécialité CIPRODEX) versus amoxicilline/ acide clavulanique per os (AUGMENTIN, amoxicilline 600 mg/ acide clavulanique 42,9 mg). Cette étude a été réalisée aux USA entre mai 2003 et mai 2004. Elle ne peut être considérée comme pertinente dans le cadre de cette évaluation en raison du choix du comparateur et de la faiblesse des effectifs inclus. De plus, le rapport amoxicilline/acide clavulanique de l'AUGMENTIN (rapport 14/1) utilisé comme comparateur ne correspond pas à celui des spécialités à base d'amoxicilline/acide clavulanique per os (rapport 8/1) commercialisées en France.

Aussi, seule l'étude de phase III (C-00-52) sera prise compte dans le cadre de cette évaluation pour apprécier la quantité d'effet de l'association fixe ciprofloxacine 3mg/ml + dexaméthasone 1mg/ml, en instillation auriculaire, dans le traitement de l'otite moyenne aiguë sur aérateur transtympanique. Les résultats de l'étude de phase II (C-99-59) et ceux de l'étude de phase IV (C-02-57) sont décrits à titre indicatif.

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 aiguë 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 .
- La spécialité FLOXIN (ofloxacine) utilisée comme comparateur dans l'otite moyenne aiguë sur aérateur transtympanique n'est pas commercialisée en France ; mais est équivalente à OFLOCET 1,5mg/0,5ml, solution auriculaire en récipient unidose, en terme de composition en principe actif (dosages identiques)

Dans l'étude contrôlée de phase III (C-00-52), randomisée, simple aveugle (pour l'investigateur), l'efficacité l'association fixe ciprofloxacine 3 mg/ml + dexaméthasone 1 mg/ml (CILOXADEx) a été comparée à celle de l'ofloxacine 0,3%, solution auriculaire, dans le traitement de l'otite moyenne aiguë avec otite moyenne aiguë sur aérateur transtympanique. La durée de traitement a été de 7 jours pour CILOXADEx (4 goutte x2/j) et 10 jours pour l'ofloxacine 0,3% (5 gouttes x 2/j).

L'objectif de l'étude était de démontrer la non-infériorité (seuil delta = 10 %) de CILOXADEx par rapport à l'ofloxacine en termes de guérison clinique (disparition complète de l'otite moyenne aiguë) et bactériologique (éradication bactérienne) lors de la visite de contrôle à J+18-21 jours.

Les critères d'inclusion étaient : patients pédiatriques âgés de 6 mois à 12 ans, ayant une otite moyenne aiguë dans les 3 semaines précédentes et un aérateur transtympanique depuis plus de 3 jours. Aucune antibiothérapie systémique et aucun traitement anti-inflammatoire, concomitants n'étaient autorisés pendant l'étude. Cependant, l'utilisation d'analgésique était autorisée.

Un total de 599 patients (âge moyen 2,4 ans) a été inclus dans l'étude (CIPRODEX, n = 297, et ofloxacine, n = 302) et 460 ont été inclus dans l'analyse PP (235 versus 225). La durée moyenne de l'épisode d'otite moyenne aiguë a été d'environ 4,5 jours. La proportion de cultures positives était similaire dans les 2 groupes (78 %) ; les germes les plus fréquemment identifiés ayant été : *Streptococcus pneumoniae* (16,8 %), *Staphylococcus aureus* (13,0 %), *Pseudomonas aeruginosa* (12,7 %), *Haemophilus influenzae* (12,4 %), *Staphylococcus epidermidis* (10,2 %) et *Moraxella catarrhalis* (4,1 %).

Dans l'analyse *per protocole* (PP), la non-infériorité de CILOXADEx versus ofloxacine a été démontrée en termes :

- de guérison clinique (87,9 % versus 77,3 % ; différence 10,7 %, IC_{95%} = [3,7 ; 17,6]).
- et d'éradication bactériologique (71,1 % versus 63,2 % ; différence 7,9 %, IC_{95%} = [-0,7 ; 16,16]).

L'analyse ITT montre des pourcentages de guérison clinique de 74,7 % versus 61,3 % (différence 13,5 %, IC_{95%} = [6,1 ; 20,9]) et d'éradication bactériologique de 56,9 % versus 49,0 % (différence 7,9 %, IC_{95%} = [-0,07 ; 15,9]). Chez les patients ayant une culture positive à l'inclusion, les pourcentages d'éradication bactériologique ont été de 91,7 % versus 81,8 % (différence 9,9 [2,8 ; 16,9]) dans l'analyse PP et de 80,3 % versus 66,7 % (différence 13,6 %, IC_{95%} = [5,3 ; 21,9]) dans l'analyse ITT.

Dans l'étude contrôlée de phase II (C-99-59), randomisée, simple aveugle (pour le patient), 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) dans le traitement de l'otite moyenne aiguë avec otorrhée sur aérateur transtympanique. La durée de traitement a été de 7 jours pour CILOXADEx (3 gouttes x2/j) et CILOXAN (3 gouttes x2/j).

L'objectif de l'étude était de démontrer la supériorité de CILOXADEx par rapport à CILOXAN en termes de délai pour faire cesser l'otorrhée.

Un effectif total de 201 patients a été recruté dans l'étude, avec des âges allant de 6 mois à 12 ans (âge moyen 2,4 ans). Parmi ces patients, 192 (100 dans le groupe CILOXADEx versus 92 dans le groupe CILOXAN) ont été inclus dans l'analyse ITT et 171 (89 versus 82) dans l'analyse PP.

Les résultats de cette étude (analyse ITT) montrent une durée moyenne pour faire cesser l'otorrhée (critère principal de jugement) plus courte dans le groupe CILOXADEx (moyenne 4,1 jours ; médiane 4 jours) que dans le groupe CILOXAN (moyenne 5,4 jours ; médiane 5 jours), soit une différence moyenne de 1 jour ($p < 0,001$). Cette différence de quantité d'effet est cliniquement peu pertinente.

Dans l'étude contrôlée de phase IV (C-02-57), randomisée, simple aveugle (pour l'investigateur), l'efficacité de l'association fixe ciprofloxacine + dexaméthasone (CILOXADEx) a été comparée à celle d'une suspension orale d'amoxicilline 600 mg/ acide clavulanique 42,9 mg (AUGMENTIN) dans le traitement de l'otite moyenne aiguë avec otorrhée sur aérateur transtympanique. La durée de traitement a été de 7 jours pour CILOXADEx (4 goutte x2/j) et 10 jours pour l'AUGMENTIN (90 mg/kg/jour en 2 prises espacées de 12h).

L'objectif de l'étude était de décrire l'efficacité de CILOXADEx par rapport à l'AUGMENTIN 600 mg, en termes de délai pour faire cesser l'otorrhée et de guérison clinique lors de la visite de contrôle J+18.

Un effectif total de 80 patients a été recruté et inclus dans l'analyse ITT (39 dans le groupe CILOXADEx versus 41 dans le groupe AUGMENTIN), avec des âges allant de 6 mois à 12 ans (âge moyen 1,9 ans). Parmi ces patients 66 (34 versus 32) ont été inclus dans l'analyse PP.

Les résultats de cette étude montrent :

- une durée moyenne pour faire cesser l'otorrhée plus courte dans le groupe CILOXADEx (moyenne 4,9 jours ; médiane 4 jours) que dans le groupe AUGMENTIN (moyenne 8,7 jours ;

médiane 7 jours), soit une différence moyenne de 3 jours ($p < 0,001$) dans l'analyse ITT. Ce résultat est confirmé dans l'analyse PP.

- en termes de guérison clinique, une différence entre les deux traitements dans l'analyse ITT (84,6 % versus 58,5 % ; $p = 0,01$) et pas dans l'analyse PP (88 % versus 70 %). »

07.2 Tolérance

► 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 transtympanique, 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 transtympaniques 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.

07.3 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 pour la spécialité CILOXADEx est estimé à 90 850.

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

07.4 Résumé & discussion

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie depuis le précédent avis de la Commission du 25/03/2013.

Rappel des précédentes conclusions de la Commission de la transparence :

« Une étude randomisée, a été conduite en simple aveugle (étude C-00-52), chez des patients âgés de 6 mois à 12 ans (moyenne 2,4 ans), ayant une otite moyenne aiguë avec otorrhée sur aérateur transtympanique. L'association fixe ciprofloxacine/dexaméthasone (4 gouttes x 2/j, pendant 7 jours) a été non-inférieure à l'ofloxacine 0,3 % (5 gouttes x 2/j, pendant 10 jours). Dans l'analyse PP, le pourcentage de guérison clinique a été de 87,9 % versus 77,3 % (différence 10,7 %, IC_{95%} = [3,7 ; 17,6]) ; et celui d'éradication bactériologique de 71,1 % versus 63,2 % (différence 7,9 %, IC_{95%} = [-0,7 ; 16,16]). Cependant, la dose d'ofloxacine (5 gouttes x 2/j) administrée dans cette étude est inférieure à celle de son AMM française (10 gouttes x 2/j) ; ce qui limite la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique française. En l'absence d'un groupe traité par ciprofloxacine seule, cette étude ne permet d'apprécier la valeur ajoutée de la dexaméthasone sur l'efficacité observée avec l'association fixe ciprofloxacine/dexaméthasone (CILOXADEx).

Une étude randomisée de phase II, a comparé en simple aveugle (étude C-99-59), l'association fixe ciprofloxacine/dexaméthasone (3 gouttes x2/j) à la ciprofloxacine (3 gouttes x2/j) pendant 7 jours. La durée moyenne pour faire cesser l'otorrhée a été plus courte avec l'association fixe ciprofloxacine/dexaméthasone qu'avec la ciprofloxacine (4,1 vs 5,4 jours ; p < 0,001), mais cette différence est cliniquement peu pertinente.

Globalement, le traitement a été bien toléré dans les études cliniques. Aucun effet indésirable systémique ou auriculaire grave lié à CILOXADEx n'a été rapporté dans les études cliniques.

Une mise en garde a été intégrée dans le RCP, 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 (cf. rubrique 4.4 du RCP). »

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans les otorrhées sur aérateurs transtympaniques, l'antibiothérapie locale repose en première intention sur une fluoroquinolone (ciprofloxacine ou ofloxacine). La rifamycine (OTOFA) dispose également d'une AMM dans cette indication, mais elle est inactive sur *Pseudomonas aeruginosa* avec de fréquents échecs cliniques et microbiologiques. Elle sera utilisée en seconde intention après réalisation d'un antibiogramme. CILOXADEx est une association fixe de ciprofloxacine et de dexaméthasone. L'addition de dexaméthasone à un antibiotique pourrait permettre un drainage

plus rapide de l'otorrhée que l'antibiotique topique seul⁵ ; toutefois, le bénéfice d'un tel effet n'est pas établi et un risque lié au corticoïde (diminution de la réponse immunitaire, masquage des signes cliniques d'infection) n'est pas exclu. Par conséquent, CILOXADEx est un traitement de seconde intention.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les otorrhées sur aérateurs transtympaniques ne présentent pas de caractère habituel de gravité, mais peuvent entraîner des complications invalidantes avec un risque de surdité.
- ▶ CILOXADEx, suspension pour instillation auriculaire, entre dans le cadre d'un traitement curatif des otorrhées sur aérateurs transtympaniques.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de CILOXADEx est moyen, compte tenu de l'absence de démonstration de l'intérêt clinique potentiel du corticoïde (dexaméthasone) dans l'association.
- ▶ Les fluoroquinolones sont les traitements de première intention dans le traitement des otorrhées sur aérateurs transtympaniques, toutefois, l'intérêt d'associer un corticoïde à l'antibiotique local n'a pas été démontré dans des études cliniques méthodologiquement recevables. Par conséquent, CILOXADEx est un traitement de seconde intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques de la classe des fluoroquinolones sans corticoïde associé (CILOXAN et OFLOCET).
 - ▶ 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 CILOXADEx 3 mg/1 mg, suspension pour instillation auriculaire est faible dans le traitement des otorrhées sur aérateurs transtympaniques chez l'enfant et l'adulte.

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 le traitement des otorrhées sur aérateurs transtympaniques chez l'enfant et l'adulte et aux posologies de l'AMM.

⁵ Schmelzle J, Birtwhistle RV, Tan AK. Acute otitis media in children with tympanostomy tubes. *Can fam Physician*. 2008; 54 (8): 1123-7