



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 mai 2006

Suite à la demande du ministre chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale, la commission réexamine la spécialité suivante :

THIOVALONE, suspension pour pulvérisation buccale

1 flacon polyéthylène de 12 ml avec pompe doseuse et embout buccal
(CIP : 346 536-6)

Laboratoire PFIZER

chlorhexidine (digluconate de), solution de
tixocortol (pivalate de)

liste II

Date de l'AMM : 30/12/1998

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale (35%) ; Collectivités

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu par la spécialité.

DIRECTION DE L'ÉVALUATION DES ACTES ET PRODUITS DE SANTÉ

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

chlorhexidine (digluconate de), solution de tixocortol (pivalate de)

1.2. Indications remboursables

- Traitement local d'appoint anti-inflammatoire et anti-bactérien des affections limitées à l'oropharynx.
- Traitement local symptomatique des suites d'amygdalectomies.

NB : devant des signes cliniques généraux d'infection bactérienne, une antibiothérapie par voie générale doit être envisagée.

1.3. Posologie

Adultes et enfants de plus de 30 mois.

En raison des indications visées, la durée d'administration de ce corticoïde sera la plus courte possible et ne devra pas dépasser habituellement 8 à 15 jours.

1 ou 2 pulvérisations 3 ou 4 fois par jour.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION

Avis de la Commission du 23 mars 2000

Le service médical rendu de cette spécialité a été apprécié en prenant en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique.

Le niveau de service médical rendu est insuffisant, au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles, pour justifier sa prise en charge.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats de 6 études déjà déposées lors de la réévaluation de 1999.

Deux études anciennes non publiées (STIPON 1976, GRATEAU 1976) ont comparé THIOVALONE à de l'hydrocortisone en collutoire (associée ou non à de la chlorhexidine). Les spécialités à base d'hydrocortisone en collutoire ne sont plus commercialisées (depuis 1991).

Deux études anciennes (MONTEIL¹ 1981, MIDOT² 1986) ont comparé THIOVALONE à de l'oxyphenbutazone par voie orale. Les spécialités à base d'oxyphenbutazone ne sont plus commercialisées (depuis 1995).

Compte tenu de la non pertinence des comparateurs, ces 4 études ne peuvent pas être prises en compte par la Commission.

Deux études ont comparé THIOVALONE à la chlorhexidine³.

- une étude (MULLER 1984), randomisée, en double aveugle a comparé THIOVALONE à la chlorhexidine seule pendant 3 jours dans le traitement de la laryngite aiguë avec dysphonie aiguë chez 72 patients.

Le traitement de la laryngite aiguë ne relève pas de l'indication de THIOVALONE.

Les résultats de cette étude ne sont donc pas pris en compte par la Commission.

- une étude (ELBAZ, 1987)⁴ de phase IV, randomisée en double aveugle, a évalué l'efficacité de THIOVALONE versus la chlorhexidine seule après 24 h de traitement chez 60 patients ayant une angine érythémateuse ou érythémato-pultacée. Tous les patients étaient traités par la phénoxyméthylpénicilline.

Le nombre de patients par groupe était de 30. La posologie dans chaque groupe de traitement a été de 2 pulvérisations 3 à 4 fois/j.

Aucun critère principal de jugement n'est précisé.

La symptomatologie pharyngée a été jugée après 24 heures de traitement sur l'évolution de la douleur (localisée à l'amygdale et exacerbée par la déglutition) ressentie par le patient et appréciée selon 3 items : améliorée, stationnaire, aggravée. La douleur a été cotée avant et après traitement selon 3 items : importante, modérée, nulle.

L'existence de symptômes associés (rougeur, œdème de l'oropharynx, enduit blanchâtre, rougeur/congestion et hypertrophie des amygdales) a été appréciée par le clinicien avant le traitement et 24 heures après.

Une amélioration de la douleur pharyngée a été observée chez 87% des patients du groupe THIOVALONE versus 53% dans le groupe traité par chlorhexidine ($p=0,005$).

Chez les patients présentant une douleur modérée à l'entrée dans l'étude (18 patients du groupe THIOVALONE, 15 patients du groupe chlorhexidine), aucune différence n'a été observée entre les deux traitements.

Chez les patients présentant une douleur importante à l'entrée dans l'étude, une amélioration de la douleur pharyngée a été observée chez 11/12 patients du groupe THIOVALONE versus 7/15 patients du groupe chlorhexidine ($p=0,037$).

Aucune amélioration des symptômes (rougeur, congestion et hypertrophie des amygdales) n'a été observée entre les deux groupes de traitement. Seule une diminution des œdèmes oropharyngés a été observée chez 52% des patients du groupe THIOVALONE versus 20% des patients du groupe chlorhexidine ($p=0,03$).

¹ Monteil, Efficacité comparée d'un traitement général par un anti-inflammatoire non stéroïdiens (oxyphenbutazone) et d'un traitement local (Pivalone pressurisé) dans les suites d'amygdalectomie de l'adulte. Gaz. Med. Fr, 1981, 88(34) : 4865-4867.

² Midot J.F, Gazel P, De Gournay C, Wayogg M, Comparaison du pivalate de tixocortol + chlorhexidine et de l'oxyphenbutazone dans les angines. Cahiers ORL, 1986 ; 21 : 60-4

³ Les spécialités à base de chlorhexidine en collutoire ont obtenu un Service Médical Rendu insuffisant lors de la 2^{ème} étape de réévaluation en 2004.

⁴ Publiée dans Archives of Otolaryngology. Actualités thérapeutiques. Décembre 1987 ; 30 : 1-4

La courte durée de traitement (24 heures), l'absence d'identification d'un critère principal, l'évaluation de la douleur selon 3 items (et non selon une EVA) ne permettent pas de déterminer une éventuelle quantité d'effet pour THIOVALONE.

3.2. Effets indésirables

Selon le RCP, des réactions d'intolérance locale (picotements...) peuvent survenir en début de traitement. De rares réactions locales de type allergique (oedème cutanéomuqueux de la face, exceptionnellement oedème de Quincke) ont été signalées. Elles cèdent à l'arrêt du traitement.

En raison de la présence de benzoate de sodium, une irritation des muqueuses peut être observée.

4 SERVICE MEDICAL RENDU

4.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

L'angine est une inflammation aiguë de l'oropharynx. Elle se caractérise par l'apparition d'une douleur pharyngée liée à une inflammation amygdalienne et/ou de l'oropharynx et d'une fièvre d'intensité variable. Une angine est virale (dans 60 à 90% des cas) ou bactérienne. L'origine bactérienne streptococcique d'une angine ne peut être affirmée que par la réalisation de tests de confirmation microbiologiques.

Cette infection est sans caractère habituel de gravité. Cependant, en cas d'infection ou de surinfection streptococcique, elle peut entraîner des complications.

4.2. Rapport efficacité/effets indésirables

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique ou d'appoint.

En l'absence de données cliniques pertinentes, l'efficacité de cette spécialité n'est pas établie pour l'ensemble des affections visées par l'AMM.

La tolérance est acceptable.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est mal établi.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les angines d'origine virale se résolvent spontanément en 3 à 4 jours sans traitement.

Aucune étude ne prouve l'utilité d'un traitement antibiotique dans les angines d'origine virale.

Des traitements symptomatiques visant à améliorer le confort, notamment les antalgiques et les antipyrétiques, sont recommandés.

Les recommandations de l'Afssaps⁵, actualisées en octobre 2005, limitent l'indication des antibiotiques aux seules angines à SGA documentées par un test de diagnostic rapide ou éventuellement une culture. Ce traitement est justifié essentiellement par la prévention des complications septiques, de rhumatisme articulaire aigu, et pour limiter la contagion.

L'intérêt de l'association de principes actifs utilisés comme antiseptique (chlorhexidine) et anti-inflammatoire local (tixocortol) n'est pas démontré.

Les angines récidivantes peuvent entraîner des modifications du tissu amygdalien conduisant à des amygdales scléro-atrophiques. Cette situation constitue une indication de l'amygdalectomie.

Dans les douleurs post-opératoires de l'amygdalectomie d'intensité faible à moyenne, le paracétamol est efficace. Les AINS sont également recommandés après chirurgie à forte

⁵ Recommandations Afssaps : antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant – Octobre 2005

composante inflammatoire comme l'amygdalectomie. La codéine est souvent utilisée en association au paracétamol pour contrôler les douleurs post-opératoires modérées.

Le rôle antalgique d'un traitement anti-inflammatoire local, en particulier à base de corticoïde, n'a pas été démontré.

Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de ces deux affections.

4.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- de l'absence de caractère habituel de gravité des affections traitées,
- d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi ;
- de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique,

cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans l'ensemble des indications de l'AMM.