



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Accompagnement des mesures de déremboursement de médicaments

Décembre 2011*

Messages pour les médecins et pharmaciens

Pourquoi le service médical rendu des 27 médicaments suivants a-t-il été considéré comme insuffisant ?

ALODONT, GIVALEX et GLYCO-THYMOLINE 55

ALODONT, GIVALEX et GLYCO-THYMOLINE 55 sont des bains de bouche antiseptiques indiqués dans le traitement local d'appoint des infections de la cavité buccale et, selon les spécialités, dans les soins postopératoires en stomatologie.

L'ensemble des bains de bouche antiseptique ont été réévalués en 2010 par la Commission de la transparence.

En l'absence de donnée clinique de niveau de preuve suffisant, le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités sans chlorhexidine (ALODONT, GIVALEX et GLYCO-THYMOLINE 55) n'a pu être établi.

Les bains de bouche à base de chlorhexidine gardent un intérêt dans la prise en charge des infections de la cavité buccale et en postopératoire mais il ne doit pas être oublié que la prévention de la formation de la plaque et de l'apparition des affections parodontales répond à des thérapeutiques non médicamenteuses reconnues comme les moyens mécaniques dont le brossage bucco-dentaire.

BONVIVA

BONVIVA (acide ibandronique) est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

Si ce médicament est actif sur le risque de fractures vertébrales, son efficacité sur les fractures du col du fémur n'a jamais été établie.

Dans ces conditions et compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques (notamment d'autres bisphosphonates : acides alendronique, risédronique et zolédronique) ayant démontré leur effet préventif pour réduire les fractures vertébrales et périphériques, y compris celles du col du fémur, l'utilisation de BONVIVA peut constituer une perte de chance, en particulier pour les patientes à risque élevé de fracture périphérique.

Cette spécialité n'a donc plus de place dans la prise en charge de l'ostéoporose.

CELANCE

CELANCE est un anti-parkinsonien dont l'AMM a été retirée : les précisions sur les motifs d'une recommandation de déremboursement sont sans objet.

Des alternatives thérapeutiques remboursables sont disponibles.

Cette spécialité n'est plus commercialisée depuis mai 2011.

CELESTAMINE

CELESTAMINE est une association fixe d'un corticoïde, (bétaméthasone), et d'un antihistaminique de première génération (dexchlorphéniramine) indiquée dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire aigu.

Les recommandations actuelles ne préconisent pas l'utilisation de ce médicament dans le traitement de la rhinite allergique et de l'urticaire, les antihistaminiques de première génération étant sédatifs et contre-indiqués en cas de glaucome et d'adénome prostatique. Les recommandations actuelles privilégient désormais les antihistaminiques de seconde génération dont les effets indésirables sont moins importants.

En conséquence, CELESTAMINE n'a plus de place dans la stratégie de prise en charge de ces manifestations allergiques.

Les antihistaminiques de seconde génération constituent des alternatives de choix.

COLPOSEPTINE

COLPOSEPTINE est une association fixe d'un estrogène (promestriène) et d'un antiseptique (chlorquinaldol) à usage gynécologique, indiqué dans l'atrophie vaginale par carence estrogénique en cas de surinfection.

Or les recommandations concernant le traitement des vaginites précisent qu'elles résultent de trois étiologies différentes : la vaginose bactérienne (ou « vaginite non spécifique »), la vaginite à trichomonas et la candidose vaginale dont les traitements recommandés doivent être spécifiques de chaque étiologie. Par ailleurs, ces recommandations ne mentionnent pas l'utilisation d'antiseptiques.

De ce fait, COLPOSEPTINE n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique. Les alternatives thérapeutiques résident dans le traitement spécifique de l'étiologie de la vaginite.

CORTISAL, crème

Cette crème est une association fixe d'un corticoïde et de dipropylène glycol, indiquée dans le traitement local d'appoint des tendinites et des entorses bénignes.

En l'absence de données, il n'est pas possible d'apprécier son efficacité clinique. Par ailleurs, la pertinence de l'intérêt de cette association des deux principes actifs constitutifs n'est pas démontrée.

Dans le traitement d'une tendinopathie, outre l'éviction et la correction des facteurs favorisants éventuels, on peut proposer des traitements locaux (AINS, infiltration de corticoïdes) et/ou systémiques selon la localisation et la sévérité de la tendinopathie. La prise en charge chirurgicale est indiquée en cas de rupture tendineuse (rupture du tendon d'Achille, rotulien ou de l'épaule). L'utilisation d'AINS est surtout justifiée au stade aigu.

En l'absence de donnée apportant la preuve d'un bénéfice clinique, la place de cette association fixe topique n'est pas établie dans la prise en charge des tendinites et des entorses.

Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les autres topiques contenant un seul AINS non pyrazolé.

DAKIN COOPER STABILISE, flacon de 500 ml

Le DAKIN est indiqué dans l'antisepsie de la peau, des muqueuses et des plaies. Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants, ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes. Cette activité n'est pas remise en cause.

Cependant, la Commission de la transparence a estimé depuis 1999 que le conditionnement en volumes supérieurs à 250 ml n'était pas justifié compte tenu des éléments suivants :

- de mauvaises conditions de conservation après l'ouverture de ces produits (altération de leur stabilité chimique pouvant entraîner une réduction de leur efficacité antibactérienne et une prolifération éventuelle de germes résistants)
- de l'utilisation de ces produits en ambulatoire sur de petites surfaces.

La mise à disposition, en ambulatoire, de conditionnements de grands volumes n'est donc pas justifié.

Le DAKIN, en conditionnement adapté à l'utilisation en ville, reste remboursable.

DIDRONEL 400 et 200 mg et leurs génériques

DIDRONEL 400 mg est indiqué dans le traitement curatif de l'ostéoporose post-ménopausique (OPM) et dans l'ostéoporose cortisonique. Il s'agit d'un bisphosphonates qui n'a démontré son efficacité que dans la prévention des fractures vertébrales. La stratégie thérapeutique de l'OPM et de l'ostéoporose cortisonique a été modifiée par la mise à disposition de médicaments dont certains ont démontré leur efficacité pour la prévention des fractures aussi bien vertébrales que du col du fémur, avec une fréquence d'administration

plus réduite. DIDRONEL 400 mg n'y a donc plus de place dans la stratégie thérapeutique de l'OPM et de l'ostéoporose cortisonique.

DIDRONEL 200 mg est indiqué dans le traitement de la maladie de Paget. Dans cette indication, la Commission avait souligné en 2006 que : « l'étidronate n'a plus sa place dans le traitement de la maladie de Paget, en raison de sa faible puissance anti-résorptive. Il existe d'autres bisphosphonates plus efficaces administrés par voie orale ou injectable. Des études comparatives ont démontré la supériorité en termes d'efficacité des bisphosphonates de deuxième génération (tiludronate et risédronate) par rapport à l'étidronate. Les bisphosphonates administrés par voie parentérale (acide pamidronique et l'acide zolédronique) ont l'avantage d'une action plus rapide et plus durable que celle des bisphosphonates oraux. Par ailleurs, la marge thérapeutique de l'étidronate est étroite : l'effet anti-résorptif est proche de l'effet inhibiteur de la minéralisation osseuse. »

FARLUTAL

FARLUTAL (acétate de médroxyprogestérone) est indiqué en cancérologie dans les situations suivantes :

- traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes du sein ou de l'endomètre hormono-dépendants,
- traitement de moins de 3 mois, pour ralentir et/ou atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé et pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé.

FARLUTAL 500 mg/2,5 ml, suspension injectable (I.M.) à libération prolongée est indiqué dans les situations suivantes :

- traitement des cancers du sein métastatiques hormono-dépendants de la femme ménopausée,
- traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie,

Dans ces situations, FARLUTAL n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique alors que d'autres médicaments comme les anti-aromatases, anti-estrogènes, des médicaments cytotoxiques ou anticorps monoclonaux, sont venus apporter un effet thérapeutique notable sur ces cancers.

FONLIPOL

FONLIPOL est indiqué dans l'hypercholestérolémie de l'adulte et de l'enfant. Dans son indication, la Commission avait souligné en 2009 que le rapport efficacité effets indésirables était mal établi. De plus, cette spécialité n'a jamais démontré son effet sur la prévention, primaire ou secondaire des événements cardio-vasculaires alors qu'il existe des alternatives remboursables, en particulier les statines, qui ont fait la démonstration de cette efficacité et qui sont bien tolérées.

FONZYLANE et ses génériques

Les spécialités à base de buflomédil (FONZYLANE et ses génériques) sont indiquées dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs au stade 2.

Le service médical rendu de ces médicaments est insuffisant pour justifier le maintien de leur remboursement, compte tenu d'une efficacité minimale et mal démontrée au regard de risques d'événements indésirables graves (neurologiques ou cardiaques) associés à leur utilisation.

HEXAQUINE, QUININE VITAMINE C et OKIMUS

HEXAQUINE est une association fixe de quinine et de chlorhydrate de thiamine indiquée dans le traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles. Cette indication diffère de celle des spécialités indiquées dans le traitement d'appoint des contractures douloureuses en rhumatologie.

Les crampes musculaires essentielles sont des affections bénignes qui se résolvent spontanément. Les données d'efficacité récentes concernant les médicaments à base de quinine dans les crampes musculaires essentielles montrent que leur efficacité est faible. Ils induisent un risque de survenue d'accident allergique rare et sévère à type de thrombopénie hémorragique et plus rarement d'hépatite ou d'atteinte cutanée.

Il n'existe pas de donnée clinique pertinente sur l'efficacité de la thiamine dans la prise en charge des crampes musculaires essentielles et sur son rôle dans l'action de la quinine. Aussi, l'intérêt de l'association de thiamine et de quinine contenue dans la spécialité HEXAQUINE dans les crampes musculaires n'est pas établi.

Les raisons de la proposition de déremboursement sont identiques pour QUININE VITAMINE C et OKIMUS qui ont la même indication. Le premier est une association de quinine et de vitamine C et le second, une association de quinine et d'extrait sec d'aubépine.

LUMIRELAX

LUMIRELAX est du méthocarbamol, indiqué dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie.

En l'absence de donnée clinique, l'efficacité de LUMIRELAX dans cette indication n'est pas établie. La prise de LUMIRELAX peut provoquer une somnolence, surtout à doses élevées ; rarement des réactions cutanées (éruption, prurit, urticaire), de la fièvre, une conjonctivite avec congestion nasale et, exceptionnellement, des vertiges, nausées, céphalées, de l'anorexie, et une vision trouble.

Les alternatives thérapeutiques résident dans les traitements de la douleur : antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens.

NALCRON et INTERCRON

NALCRON est indiqué dans les manifestations digestives et extra-digestives de l'allergie alimentaire.

L'allergie alimentaire est une maladie chronique dont la symptomatologie et la prise en charge peuvent altérer la qualité de vie et entraîner des crises sévères. Toutefois, cette spécialité ne constitue qu'un traitement d'appoint dont l'efficacité n'a jamais pu être appréciée. Par ailleurs, il existe des alternatives : éviction de l'allergène et, le cas échéant, traitement du choc anaphylactique.

Avec les données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables du cromoglycate de sodium dans l'allergie alimentaire ne peut être apprécié.

Pour toutes ces raisons, cette spécialité n'a plus de place dans la prise en charge de l'allergie alimentaire.

MYOLASTAN 50 mg et ses génériques

MYOLASTAN est une benzodiazépine, le tetrazepam qui est indiquée dans le traitement des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie, en association aux traitements spécifiques.

En 2006, la Commission avait estimé que les données d'efficacité disponibles ne permettaient pas d'apprécier la quantité d'effet de cette spécialité dans son indication de l'AMM.

En 2011, la Commission a précisé qu'elle ne souhaitait pas favoriser l'usage d'une benzodiazépine dans cette indication. En effet, les effets indésirables de cette spécialité sont ceux des benzodiazépines, avec en particulier, un risque de somnolence, de dépendance, d'amnésie, de troubles du comportement etc...

En l'absence de donnée pertinente démontrant son intérêt clinique, cette spécialité n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie.

NEXEN et ses génériques

NEXEN (nimésulide) est un anti-inflammatoire non stéroïdien indiqué dans le traitement des douleurs aiguës, le traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse et les dysménorrhées primaires.

La survenue d'effets indésirables hépatiques de gravité supérieure à celle observée avec d'autres AINS et le fait qu'il existe de nombreux autres anti-inflammatoires pouvant être utilisés dans ces indications ont conduit la Commission à estimer que cette spécialité n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.

NIZORAL

NIZORAL est du ketoconazole indiqué dans les infections mycosiques à germes sensibles :

- infections systémiques ou viscérales ;
- infections cutanéomuqueuses lorsque ces infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels ;
- prévention des affections mycosiques chez les déprimés immunitaires congénitaux ou acquis.

En 2006, la Commission a estimé que le service médical rendu par NIZORAL était insuffisant en raison de son hépatotoxicité et du fait de l'existence d'antifongiques systémiques mieux tolérés. Sur demande du laboratoire, elle a émis un avis favorable à sa radiation.

Par ailleurs, l'AMM de NIZORAL a été suspendue.

OSSOPAN 600 mg

Cette spécialité obsolète est à base d'extrait d'os total et de complexe ostéine-hydroxyapatite et nécessite la prise de 4 à 8 comprimés par jour pour compléter les patients à raison de 500mg à 1g de Calcium par jour. Elle est indiquée dans les carences calciques notamment en période de croissance, de grossesse, d'allaitement et le traitement d'appoint des ostéoporoses.

Le dosage en calcium de cette spécialité est inférieur à celui retrouvé dans d'autres médicaments ayant les mêmes indications, lesquels ont, de plus, une présentation (dosage, et nombre de comprimés à prendre) mieux adaptée.

PROCTOLOG et TITANOREINE

PROCTOLOG est une association fixe de trimébutine et de ruscogénines, indiquée dans le traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, des syndromes fissuraires, en particulier dans la crise hémorroïdaire.

Il n'y a pas de donnée justifiant l'intérêt de l'association de ces deux principes actifs.

TITANOREINE est une association fixe de carraghénates, dioxyde de titane et oxyde de zinc, indiquée dans le traitement symptomatique des douleurs, prurits et sensations congestives au cours des poussées hémorroïdaires et autres affections anales.

Il n'existe aucune étude clinique pertinente disponible qui permette de conclure à une efficacité de ces spécialités dans la prise en charge des symptômes anaux ou dans la



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

pathologie hémorroïdaire. Pour PROCTOLOG, aucune donnée ne montre l'intérêt de l'association trimébutine–ruscogénines.

STRUCTUM

STRUCTUM est du sulfate de chondroïtine sodique. Il fait partie, avec CHONDROSULF, ART50, ZONDAR, PIASCLEDINE et les sels de glucosamine, des anti-arthrosiques d'action lente (ASAL), indiqués dans le traitement symptomatique de l'arthrose de la hanche et du genou.

L'ensemble de ces médicaments a une efficacité très minime et leur seul intérêt clinique réside peut-être (mais cela n'est pas démontré pour l'instant) dans le fait que leur utilisation permettrait aux patients arthrosiques, généralement âgés, de recourir moins souvent aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), beaucoup plus délétères.

Dans la mesure où STRUCTUM est le seul médicament de ce type à n'avoir pas démontré sa supériorité sur le placebo et compte tenu de l'existence des autres médicaments encore disponibles, le service médical rendu de STRUCTUM doit être considéré comme insuffisant. Il est à noter que l'ensemble des autres médicaments de cette classe sera réévalué à la fin du premier trimestre 2012, à l'occasion de la publication des résultats d'une étude post-inscription demandée par la HAS, destinée à montrer que ces médicaments permettent (ou non) de diminuer la consommation d'AINS.

Les avis détaillés rendus par la Commission de la Transparence sur ces médicaments sont disponibles sur le site internet de la HAS : www.has-sante.fr

** Le décret du 5 octobre 2011 comportait un vingt-huitième médicament. Par ordonnance en date du 1er décembre 2011 (instance n° 353992), le juge des référés du Conseil d'Etat a suspendu le déremboursement de la spécialité RHINOTROPHYL 20 ml exploitée par les laboratoires JOLLY-JATEL. En conséquence de cette décision juridictionnelle, cette spécialité demeure prise en charge par l'assurance maladie avec un taux de remboursement de 15 %. Dans le cadre de l'examen de la requête au fond, le Conseil d'Etat rendra prochainement une décision définitive sur la légalité du déremboursement de ce produit.*