

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 septembre 2016

codéine + érysimum (extrait fluide)

POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au cyclamate de sodium

B/1 flacon de 200 ml (CIP : 34009 398 458 6 9)

POLERY ADULTES, sirop

B/1 flacon de 200 ml (CIP : 34009 308 493 1 6)

pholcodine, érysimum (extrait fluide)

POLERY ENFANTS, sirop

1 flacon de 125 ml (CIP : 34009 350 661 6 9)

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

Code ATC	POLERY ADULTES : R05DA04 (antitussif opiacé à base de codéine) POLERY ENFANTS : R05DA08 (antitussif opiacé à base de pholcodine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	POLERY ADULTES et POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop : « Traitement symptomatique des toux non productives gênantes. » POLERY ENFANTS, sirop : « Traitement symptomatique des toux non productives gênantes de l'enfant de plus de 30 mois et de plus de 15 kg. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure nationale) :</p> <ul style="list-style-type: none">- POLERY ENFANTS, sirop : 17/12/1997- POLERY ADULTES, sirop : 29/12/1997- POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au cyclamate de sodium : 04/11/2009 <p>POLERY ADULTES, sirop et POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop : rectificatif du 08/02/2016. Les modifications du RCP font suite à la procédure d'arbitrage européenne sur les médicaments contenant de la codéine indiqués dans le traitement de la toux et/ou le rhume (procédure n° EMEA/H/A-31/1394). Elles sont décrites au chapitre des nouvelles données (Effets indésirables).</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<ul style="list-style-type: none">- POLERY ENFANTS, sirop : médicament à prescription médicale obligatoire inscrit sur la liste I.- POLERY ADULTES : non soumis à prescription médicale.
Classification ATC	2015 R Système respiratoire R05 Médicaments du rhume et de la toux R05D Antitussifs sauf associations aux expectorants R05DA Alcaloïdes de l'opium et dérivés R05DA04 Codéine
	2015 R Système respiratoire R05 Médicaments du rhume et de la toux R05D Antitussifs sauf associations aux expectorants R05DA Alcaloïdes de l'opium et dérivés R05DA08 Pholcodine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription (formes adultes) et de réévaluation du service médical rendu pour POLERY ENFANTS du 16/11/2011, la Commission a considéré que :

- le service médical rendu par POLERY ADULTES et POLERY ADULTES SANS SUCRE restait modéré dans les indications de l'AMM
- le service médical rendu par POLERY ENFANTS restait faible dans les indications de l'AMM dans l'attente de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la pholcodine par l'EMA.

Depuis la dernière évaluation de POLERY ENFANTS, sirop par la Commission de la transparence, les médicaments contenant de la pholcodine administrée par voie orale ont fait l'objet d'une procédure européenne de réévaluation du rapport bénéfice/risque. Cette réévaluation, demandée par la France le 28 janvier 2011, faisait suite à la publication des résultats d'une étude scandinave suggérant l'existence d'un lien entre pholcodine et une réaction allergique aux curares lors d'anesthésies.

A la suite de cette réévaluation :

- la pholcodine a été classée sur la liste I des substances vénéneuses.
- le CHMP a émis un avis favorable au maintien des autorisations de mise sur le marché de ces médicaments (avis du 16 janvier 2012). Il a conclu que les preuves d'un lien entre la pholcodine et l'anaphylaxie liée aux agents bloquants neuromusculaires (NMBA) n'étaient pas établies et que le rapport bénéfice/risque de la pholcodine restait positif dans des conditions normales d'utilisation dans le traitement de la toux non productive. La décision de la Commission européenne a entériné cet avis en février 2012.
- le CHMP a aussi recommandé la réalisation d'une étude cas-témoin¹ pour étudier de manière plus approfondie l'éventualité d'une association entre l'utilisation de la pholcodine et les réactions anaphylactiques reliées aux NMBA. Le protocole a été validé par le CHMP en novembre 2012, le rapport final devant être soumis en décembre 2016. A ce jour, l'étude est en cours en France (premier patient inclus le 21/07/2014, fin d'étude planifiée pour juillet 2018 selon le laboratoire).

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

POLERY ADULTES, sirop et POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop :

- « Traitement symptomatique des toux non productives gênantes. »

POLERY ENFANTS, sirop :

- « Traitement symptomatique des toux non productives gênantes de l'enfant de plus de 30 mois et de plus de 15 kg. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance couvrant la période du 19/04/2011 au 30/04/2016.

POLERY ENFANTS

- Des cas de surdosages dû à l'usage de la pipette ont été rapportés. Une variation de type II a été soumise en juin 2013 : la pipette graduée de POLERY ENFANTS possède une double graduation en ml et kg. Il est proposé de supprimer la double graduation et de ne

¹ Il s'agit de l'étude ALPHO: Anaphylaxis to neuromuscular blocking agents and exposure to PHOLcodine. L'objectif principal est de rechercher une association entre l'exposition à la pholcodine et le risque de réaction anaphylactique peranesthésique liée à un curare en comparant un groupe de cas (patients ayant eu une réaction anaphylactique à l'induction anesthésique) à un groupe de témoins appariés (patients anesthésiés avec injection de curare n'ayant pas eu de réaction anaphylactique peranesthésique).

conserver que celle en kg (mesure de minimisation de risque). Cette variation est en cours d'instruction par l'ANSM.

- Le signal « réaction allergique » n'est pas clos, notamment dans l'attente des résultats de l'étude cas-témoin demandée par le CHMP.

POLERY ADULTES, sirop et POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop :

- signal « abus récréatif » ouvert en avril 2016 suite à la publication d'une mise en garde par l'ANSM sur l'usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes.
- des réactions d'hypersensibilité graves pouvant être dû à POLERY ont été notifiées lors du suivi de pharmacovigilance (12 cas), dont des cas graves d'hypersensibilité (1 cas d'érythème facial et difficultés respiratoires, 1 cas d'urticaire généralisé avec crise d'asthme, 1 cas d'éruption prurigineuse érythémateuse, 1 cas de syndrome de Stevens Johnson, et des chocs anaphylactiques (3 cas). La survenue de réactions cutanées allergiques est déjà mentionnée dans le RCP de ces spécialités.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées suite à la réévaluation européenne :

POLERY ENFANTS

- inscription sur la liste I : médicament à prescription médicale obligatoire.

POLERY ADULTES, sirop et POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop :

En Avril 2015, le PRAC s'est prononcé en faveur d'une utilisation restreinte des médicaments à base de codéine dans le traitement de la toux sèche chez les enfants : contre-indication chez les enfants de moins de 12 ans et à éviter chez les enfants et les adolescents entre 12 et 18 ans présentant des troubles respiratoires.

Ces recommandations ont été intégrées aux RCP de POLERY ADULTES et POLERY ADULTES SANS SUCRE, le 8 février 2016 : les principales modifications correspondent à l'ajout d'une mention ne recommandant pas l'utilisation chez les adolescents ayant des problèmes respiratoires et à l'ajout d'une contre-indication chez les personnes connues pour convertir rapidement la codéine en morphine (métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6).

Des demandes de variations sont en cours d'instruction par l'ANSM. Elles concernent notamment :

- ajout de l'effet indésirable « pancréatite ». Cet effet indésirable figure déjà dans d'autres spécialités à base de codéine.
- ajout de la mention d'une dose maximale quotidienne chez l'adolescent,
- ajout d'une précaution concernant le patient cholecystectomisé chez qui un syndrome douloureux abdominal aigu peut apparaître,
- ajout de l'embryotoxicité (mis en évidence dans des études chez l'animal) et mise à jour des mentions sur l'utilisation pendant la grossesse (déconseillée au lieu de n'être envisagée que si nécessaire).

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

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Printemps 2016), POLERY a fait l'objet de 1.576.280 prescriptions (502.003 prescriptions de POLERY ADULTES, 353.953 prescriptions de POLERY ENFANTS et 720.324 prescriptions de POLERY ADULTES SANS SUCRE).

POLERY est majoritairement prescrit dans le traitement des rhinopharyngites aiguës (rhume banal) (24% des prescriptions), des trachéites aiguës (12% des prescriptions), de la toux (12% des prescriptions), et de la grippe avec d'autres manifestations respiratoires (virus non identifiés) (11% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la toux et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 16/11/2016, la place de POLERY dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 16/11/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

POLERY ADULTES et POLERY ADULTES SANS SUCRE

- ▶ La toux non productive ne présente aucun caractère de gravité.
- ▶ Ces deux spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments d'appoint.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

POLERY ENFANTS

- ▶ La toux non productive ne présente aucun caractère de gravité.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/sécurité dans cette indication reste modeste.
- ▶ Cette spécialité est un médicament d'appoint.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :

- le service médical rendu par POLERY ADULTE et POLERY ADULTE SANS SUCRE **reste modéré** dans l'indication de l'AMM
- le service médical rendu par POLERY ENFANTS **reste faible** dans l'indication de l'AMM.

La Commission souhaite être informée des résultats de l'étude cas-témoin demandée par l'EMA suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la pholcodine chez l'enfant.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

Taux de remboursement proposé :

- POLERY ADULTES et POLERY ADULTES SANS SUCRE : **30 %**.
- POLERY ENFANTS: **15%**.

Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Divers : noms de marque des spécialités :

- **POLERY ADULTES ; POLERY ADULTES SANS SUCRE**, sirop
- **POLERY ENFANTS**, sirop

Afin d'éviter tout risque de confusion, la Commission demande au laboratoire que les noms de marque de ces médicaments soient modifiés. Ce changement est nécessaire dans la mesure où leur composition en principes actifs diffère : celles réservées à l'adulte sont à base de codéine alors que celle réservées à l'enfant (de plus de 30 mois de de plus de 15 kg) sont à base de pholcodine.

Les nouveaux noms de marque devront permettre de distinguer clairement les spécialités selon qu'elles soient réservées à l'adulte ou à l'enfant.