



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 septembre 2016

paracétamol, phosphate de codéine

DAFALGAN CODEINE, comprimé effervescent sécable

B/16 (CIP : 34009 333 167 7 8)

DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé

B/16 (CIP : 34009 332 758 1 5)

Laboratoire UPSA SAS

Code ATC	N02AA59 (association fixe d'antalgiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée ou intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédures nationales) DAFALGAN CODEINE, comprimé effervescent sécable : 06/05/1988 DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé : 21/02/1990 Rectificatifs en cours, soumis à l'ANSM suite à l'article 31 de la directive 2001/83/CE sur les spécialités à base de codéine.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 N Système nerveux N02 Analgésiques N02A Opioides N02AA Alcaloïdes naturels de l'opium N02AA59 Codéine en association

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 du 04/01/2012, la Commission a considéré que le SMR des spécialités de DAFALGAN CODEINE était important dans l'indication de l'AMM.

Depuis la précédente évaluation par la Commission, l'ensemble des spécialités à base de codéine à visée antalgique chez l'enfant ont fait l'objet d'une réévaluation européenne de leur rapport bénéfice/risque (voir paragraphe 04.2 Tolérance).

Le laboratoire sollicite le renouvellement de l'inscription dans les mêmes conditions.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée ou intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls. »

La rubrique « indication » est en cours de modification par l'ANSM suite à la publication le 13 juin 2013 des conclusions relatives à la réévaluation des spécialités à base de codéine à visée antalgique chez l'enfant par le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

03.2 Posologie

Cf. RCP.

La rubrique « Posologie » est aussi en cours de modification.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance issue du PSUR couvrant la période du 8 mai 2009 au 7 mai 2012. Ces données n'ont pas permis de mettre en évidence de nouveau signal de tolérance.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP sont en cours de validation à l'ANSM. Elles font suite à la réévaluation en juin 2013 par le PRAC du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine dans le traitement de la douleur chez l'enfant¹ dans le cadre d'une saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE.

Cette réévaluation a été motivée par une alerte aux Etats-Unis signalant des cas graves, voire mortels, de dépression respiratoire, rapportés chez des enfants « métaboliseurs rapides ou ultra rapides » après une intervention chirurgicale (amygdalectomie et adénoïdectomie).

Désormais, les antalgiques contenant de la codéine sont contre-indiqués chez :

- l'enfant de moins de 12 ans,
- les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil,
- chez les personnes connues pour convertir rapidement la codéine en morphine (métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6)² et,
- chez la femme au cours de l'allaitement.

En effet, du fait de la conversion dans l'organisme de la codéine en morphine qui peut être plus rapide chez certaines personnes, il peut en résulter de fortes concentrations sanguines en morphine qui peuvent provoquer des effets importants tels que des difficultés respiratoires. Le niveau de conversion de la codéine en morphine est variable et imprévisible chez l'enfant de moins de 12 ans et les enfants ayant déjà des problèmes respiratoires seront plus susceptibles d'avoir des difficultés respiratoires dues à la conversion de codéine en morphine.

De plus, le PRAC a aussi recommandé **la prudence vis-à-vis de la sous-population ayant des troubles respiratoires.**

Afin d'intégrer ces nouvelles restrictions d'utilisation de la codéine chez l'enfant, les RCP sont en cours de modification par l'ANSM.

A la date de rédaction de ce document, ces modifications sont en attente de l'ANSM depuis 2013.

► Par ailleurs, en février 2014, le PRAC a émis des recommandations pour les médicaments à base de paracétamol (paracétamol seul ou en association) compte tenu de données de tolérance cutanée. En conséquence, des modifications vont être apportées au RCP afin d'intégrer cette information dans la rubrique effets indésirables: « très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportées ». Cette modification est en attente de l'ANSM.

¹ Scientific conclusions and grounds for revocation or variation to the terms of the marketing authorisations and detailed explanation for the differences from the PRAC recommendation. EMA/385716/2013.

² Un patient métaboliseur rapide ou ultra-rapide, a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals.

► Ces données sont de nature à modifier l'avis précédent de la Commission.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), DAFALGAN CODEINE a fait l'objet d'environ 1 500 000 prescriptions avec 96% pour les 25 ans et plus et 6% pour les 15-24 ans.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 04/01/2012, la place de DAFALGAN CODEINE dans la stratégie thérapeutique a été modifiée (cf. 5.1).

Le choix d'un antalgique dépend de l'intensité de la douleur, de son origine et de son caractère aigu ou chronique.

Compte tenu des risques identifiés notamment de dépression respiratoire d'issue fatale, la codéine constituant de DAFALGAN CODEINE ne doit plus être utilisée chez l'enfant de moins de 12 ans³, les personnes connues pour convertir rapidement la codéine en morphine et la femme au cours de l'allaitement. La prudence est recommandée chez les patients ayant des troubles respiratoires.

Chez l'adulte, ces spécialités restent des médicaments de première ou deuxième intention selon l'origine et l'intensité de la douleur⁴.

Chez l'enfant et l'adolescent de 12 à 18 ans, le paracétamol et les AINS doivent être privilégiés en première intention. Chez ces patients, les spécialités DAFALGAN CODEINE sont des médicaments de deuxième intention qui ne doivent être utilisés selon les recommandations du PRAC que dans le cadre de douleurs aiguës, à la posologie minimale efficace et pendant la plus courte durée possible. Elles ne doivent pas être utilisées chez les patients ayant subi une amygdalectomie et/ou adénoïdectomie ou connus pour être métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6.

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 04/01/2012 doivent être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- Toute douleur impose à la fois la recherche et le traitement de sa cause. Les douleurs d'intensité modérée à intense peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- Les spécialités DAFALGAN CODEINE entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Leur rapport efficacité/effets indésirables est important excepté pour l'enfant de moins de 12 ans, la femme allaitante, les patients connus pour être métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6, les patients ayant une fonction respiratoire altérée en particulier ceux âgés de moins de 18 ans ayant subi une amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre du traitement d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, pour lesquels il est défavorable compte tenu du risque d'effets indésirables graves notamment de dépression respiratoire.

³ Pour ces patients, la HAS a publié en février 2016 des recommandations sur les alternatives à la codéine dans la prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant.

⁴ Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à sévères - Mise au point - Actualisation mai 2011 - Afssaps - SFR - SFETD

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Chez l'adulte, ces spécialités restent un médicament de première ou deuxième intention. Chez l'enfant et l'adolescent de 12 à 18 ans, il s'agit d'un médicament de deuxième intention (cf.4.4).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DAFALGAN CODEINE, comprimé, reste **important** dans l'indication de l'AMM à l'exception des populations suivantes pour lesquelles il devient **insuffisant** :

- l'enfant de moins de 12 ans,
- la femme allaitante,
- les patients connus pour être métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6,
- les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis **favorable** au maintien de l'inscription de DAFALGAN CODEINE, comprimé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM à l'exception des populations suivantes pour lesquelles elle donne un avis **défavorable** :

- l'enfant de moins de 12 ans,
- la femme allaitante,
- les patients connus pour être métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6,
- les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

► Conditionnements

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

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités
- aux autres présentations DAFALGAN CODEINE, comprimés effervescents sécables (B/100, CIP 34009 556 126 9 8), DAFALGAN CODEINE, comprimés effervescents sécables (B/40, CIP 34009 556 125 2 0), DAFALGAN CODEINE, comprimés pelliculés (B/100, CIP 34009 557 156 9 6) et DAFALGAN CODEINE, comprimés pelliculés (B/40, CIP 34009 581 219 7 5) agréées aux seules collectivités.