



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 janvier 2017

*pholcodine*

### BIOCALYPTOL, sirop

Flacon de 200 ml (CIP : 34009 357 215 1 8)

### BIOCALYPTOL 6,55 mg/5 ml SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide

Flacon de 200 ml (CIP : 34009 358 452 7 6)

Laboratoire ZAMBON FRANCE

Code ATC	R05DA08 (antitussif)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<b>« Traitement symptomatique des toux non productives gênantes. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Procédure nationale : <ul style="list-style-type: none"><li>- BIOCALYPTOL, sirop : 22/06/2001</li><li>- BIOCALYPTOL 6,55 mg/5 ml SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide : 13/03/2002</li></ul>	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	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 20/03/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 05/12/2012, la Commission a considéré que le SMR de BIOCALYPTOL, sirop, restait modéré chez l'adulte et faible chez l'enfant dans l'indication de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique des toux non productives gênantes. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 mois.

Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.

## 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 (PSUR couvrant la période du 30 mai 2012 au 29 mai 2015). Les événements indésirables survenus au cours de cette période ont été principalement des réactions de types allergiques.

► Sensibilisation croisée avec les curares :

Dans le cadre de la procédure EMEA/H/A31/1292 sous l'article 31 initiée en février 2011 auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) par l'ANSM concernant les données publiées sur le risque potentiel de réactions anaphylactiques IgE dépendantes survenues chez des patients exposés aux agents bloquants neuromusculaires (curares) et l'exposition à la pholcodine, il a été demandé un arbitrage auprès de l'EMA, pour une réévaluation du bénéfice-risque de la pholcodine. Les mesures immédiates prises au niveau national ont été la suppression de l'exonération de la pholcodine et son listage en liste I (ANSM, 29 avril 2011).

Après l'analyse des données de sécurité et d'efficacité, fournies par les laboratoires concernés, le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a conclu que l'hypothèse d'un lien entre la pholcodine et l'anaphylaxie aux curares n'était étayée par aucune preuve permettant de conclure qu'il existe un risque de sensibilisation croisée entre pholcodine et curares.

Le CHMP a confirmé en novembre 2011 que les bénéfices des médicaments antitussifs à base de pholcodine sont supérieurs aux risques dans les conditions normales d'utilisation et a recommandé que ces médicaments restent disponibles pour le traitement de la toux non productive (décision publiée le 17/02/2012). Le CHMP n'a pas demandé la mise en œuvre d'un plan de gestion du risque (CHMP revised opinion 15-12-2011).

Le CHMP a cependant conclu que des données complémentaires étaient nécessaires et a demandé aux laboratoires commercialisant les médicaments antitussifs à base de pholcodine d'organiser une étude de sécurité observationnelle de type cas-témoins afin d'identifier le risque potentiel d'une sensibilisation croisée entre la prise de pholcodine et la survenue ultérieure de réactions allergiques aux curares en peropérateur. Cette étude est actuellement en cours de réalisation par le CHU de Nancy (promoteur de l'étude) et repose sur le réseau GERAP. Les résultats de l'étude devraient être disponibles fin 2017 au plus tard mi 2018.

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

### 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), BIOCALYPTOL a fait l'objet de 2.586.136 prescriptions (1.622.833 prescriptions de BIOCALYPTOL 6,55 mg/5 ml sans sucre et 963.303 prescriptions de BIOCALYPTOL, sirop).

BIOCALYPTOL a été majoritairement prescrit dans les rhinopharyngites aiguës (21 %), les prescriptions), les bronchites (19 %) et les gripes avec d'autres manifestations respiratoires, virus non identifié (18 %).

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement de la toux non productive gênante et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>1,2,3</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 05/12/2012, la place de BIOCALYPTOL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient d'en rechercher toute cause curable.

Seules les toux gênantes nécessitent un traitement.

Le traitement doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.

Si la toux résiste à un antitussif administré à posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.

Les associations fixes d'antitussifs ne sont pas recommandées (ajustement posologique, addition des effets indésirables).

## 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 05/12/2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les toux non productives gênantes ne présentent aucun caractère de gravité.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est modeste.
- ▀ Ces spécialités sont des médicaments d'appoint.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BIOCALYPTOL, sirop, reste modéré chez l'adulte et faible chez l'enfant dans l'indication de l'AMM.**

### 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 l'indication de l'AMM.**

▀ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

▀ **Conditionnements :**

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

<sup>1</sup> Recommandation pour la pratique clinique La toux chronique chez l'adulte. La Lettre d'Oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale - n° 306-307 - septembre-décembre 2006

<sup>2</sup> Le diagnostic et le traitement en cas de toux. Ameli Santé mai 2010. <http://www.ameli-sante.fr/toux/le-diagnostic-et-le-traitement-en-cas-de-toux.html>

<sup>3</sup> Restrictions d'utilisation de la codéine ; ANSM 2015. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/d0b0d3ff45b9a69831e35b90b40a4f51.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d0b0d3ff45b9a69831e35b90b40a4f51.pdf)  
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 4/4  
Avis 2