

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs du maintien des autorisations de mise sur le marché présentés par l'EMA

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant de la pholcodine (voir Annexe I).

Informations sur le produit

La pholcodine est un opiacé à action antitussive centrale indiqué dans le traitement symptomatique de la toux et du rhume chez les enfants et les adultes. Les premières études cliniques sur l'efficacité de la pholcodine en tant qu'agent antitussif datent de 1950. La pholcodine est commercialisée depuis plusieurs dizaines d'années dans l'Union européenne. Des AMM sont actuellement détenues dans 9 pays (Belgique, France, Irlande, Lituanie, Luxembourg, Malte, Slovaquie, Espagne et Royaume-Uni), pour des médicaments délivrés sur ou sans ordonnance.

Le 28 janvier 2011, la France a entamé une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée. Il a été demandé au comité des médicaments à usage humain (CHMP) de rendre un avis sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la pholcodine.

Les préoccupations de l'Agence française des médicaments ont été suscitées par le risque potentiel de sensibilisation IgE-médiée aux agents bloquants neuromusculaires (NMBA) induit par la pholcodine. Des publications scientifiques ont suggéré l'existence d'un lien entre la consommation de pholcodine et une sensibilisation croisée aux NMBA, à l'origine de réactions anaphylactiques au cours d'interventions chirurgicales. Les données publiées concernent essentiellement la Norvège et la Suède, où la pholcodine n'est plus commercialisée. En France, les données issues des notifications spontanées montrent, sur la période 2008/2009, une augmentation de 25 % du nombre de chocs anaphylactiques dus aux NMBA par rapport à la période 2003/2004. Dans le même temps, la consommation des médicaments contenant de la pholcodine en France a augmenté de 9 %. En conséquence, l'Agence française des médicaments a décidé de modifier les conditions de délivrance des médicaments contenant de la pholcodine, qui sont depuis soumis à prescription médicale obligatoire, et a entamé cette procédure de saisine.

Discussion scientifique

L'utilisation massive de médicaments contenant de la pholcodine pendant plusieurs décennies a permis de collecter des données pertinentes relatives à la sécurité. La majorité des événements indésirables signalés dans les essais cliniques, la littérature et l'expérience acquise après la mise sur le marché se résume à des troubles gastro-intestinaux et des troubles psychiatriques, qui sont des événements indésirables connus et couramment associés aux opiacés. Les données disponibles semblent indiquer que la pholcodine est au moins aussi sûre que la codéine, avec comme avantage de ne pas présenter le même risque d'accoutumance.

Au cours de ces dernières années, certaines observations en Norvège ont conduit une équipe de chercheurs à s'interroger sur la possibilité d'un lien entre une consommation élevée de mélanges contre la toux dans ces pays et la prévalence accrue d'anticorps IgE spécifiques de la pholcodine, de la morphine et du suxaméthonium, et finalement l'incidence plus élevée de réactions anaphylactiques IgE-médiées aux NMBA^{1,2}. Sur la base d'analyses immunologiques déterminant la prévalence des anticorps contre ces principes actifs au sein de différents groupes de population, et des taux de cas d'anaphylaxie liée aux NMBA signalés en cours d'anesthésie, les chercheurs ont conclu que le retrait du marché de la pholcodine en Norvège avait permis de diminuer significativement, en l'espace d'un à 2 ans, les taux d'anticorps IgE et IgE spécifiques de la pholcodine, et dans un délai de 3 ans, la fréquence des cas d'anaphylaxie prétendument liés à des NMBA. Les données provenant de Suède, où la pholcodine n'est plus commercialisée depuis les années 80, indiquent, comme en Norvège, que le niveau de sensibilisation IgE-dépendante à la

¹ Johansson SGO et al. *National pholcodine consumption and the prevalence of IgE-sensitisation; a multicenter study.* Allergy 2010 Apr; 65 (4): 498-502.

² Florvaag E, Johansson SGO, Irgens Å, de Pater GH. *IgE-sensitisation to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market.* Allergy 2011; 66: 955-960.

pholcodine a diminué au fil du temps parallèlement à la diminution du nombre de cas d'anaphylaxie liée aux NMBA³.

Les éléments de preuve qui le confirment proviennent d'études écologiques menées par une seule équipe de recherche qui a fondé ses conclusions sur les réactions indésirables aux NMBA signalées spontanément. Bien que les données de Suède et de Norvège semblent concorder, d'autres facteurs peuvent expliquer ces observations. Ces dernières années, le réseau *Norwegian network for anaphylaxis under general anaesthesia*, qui collecte ces notifications, a vu sa promotion diminuer. Dès lors, il est possible que la diminution des notifications observée ne reflète pas une réelle diminution des cas. Il convient également de remarquer qu'en Norvège, malgré une diminution du nombre de cas d'anaphylaxie recensés depuis le retrait de la pholcodine, la gravité des effets signalés n'a pas varié. Les réactions de classes II et III représentent toujours la majorité des cas signalés, comme à l'époque où la pholcodine était encore commercialisée.

L'absence totale de cas de réaction anaphylactique IgE-médiée aux NMBA signalés en Suède depuis 1990 soulève d'autres questions quant à la fiabilité des données: en effet, indépendamment de l'utilisation de la pholcodine, les NMBA sont supposés déclencher des réactions anaphylactiques; or, les données recueillies en Suède ne semblent pas refléter le taux de base prévu.

Dans les pays faiblement peuplés tels que la Norvège (4,8 millions d'habitants) et la Suède (9,3 millions d'habitants), certains facteurs de confusion tels qu'un changement des pratiques anesthésiques, du type de produits utilisés en anesthésie et de l'utilisation générale des NMBA, pourraient en partie expliquer les résultats.

Même en supposant qu'il existe bien une certaine plausibilité biologique de la sensibilisation par la pholcodine et que les cas spontanément notifiés reflètent la prévalence réelle des réactions anaphylactiques lors d'interventions chirurgicales, toute une série d'autres agents peuvent également être responsables. En effet, si d'autres substances contenant des ions ammonium quaternaire ont la capacité d'induire une sensibilisation croisée aux NMBA, et si de telles substances sont présentes dans de nombreux produits ménagers, la spécificité des IgE pour la pholcodine doit être remise en cause. Ceci pourrait expliquer la raison pour laquelle les données émanant de pays tels que les États-Unis ou les Pays-Bas ne cadrent pas avec l'hypothèse «pholcodine»: dans ces pays, la pholcodine n'est pas commercialisée, et pourtant, la prévalence des IgE spécifiques de la pholcodine et de la morphine est élevée. En fin de compte, même si la prévalence de la sensibilisation est élevée, la pertinence clinique de ce constat est discutable.

Un autre problème à considérer est celui de la rareté apparente des réactions anaphylactiques à la pholcodine en tant que telle. Très peu de cas ont été décrits pour une substance qui a été très largement utilisée pendant des décennies et qui est même disponible dans certains pays sans prescription médicale.

Un groupe d'experts ad hoc composé essentiellement d'immunologistes et d'anesthésistes a été consulté pour conseiller le CHMP sur cette question. Le groupe a émis des avis partagés quant à la solidité des preuves d'une association entre l'exposition à la pholcodine et les réactions allergiques aux NMBA, mais il a été convenu qu'il s'agit d'une question justifiant des investigations plus poussées.

La majorité des experts ont estimé que bien que la sensibilisation à la pholcodine et le développement de réactions allergiques aux NMBA soit une possibilité, les éléments probants existants sont minces principalement en raison d'incohérences et de biais méthodologiques. Pour étayer cette position, certains experts se sont appuyés sur les données provenant des États-Unis montrant qu'il y avait sensibilisation même en l'absence de consommation de pholcodine, ce qui renforce la thèse selon laquelle d'autres substances sont capables de déclencher ce type de sensibilisation croisée. D'autres experts se sont interrogés sur la spécificité des tests utilisés par

³ Johansson SGO and al. *Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago*. Allergy 2009; 64: 820-821.

l'équipe de recherche norvégienne pour détecter la sensibilisation IgE-dépendante à la pholcodine; ils ont pointé l'absence d'un critère d'inclusion rigoureux pour l'anaphylaxie (c'est-à-dire admettant les cas de rétablissement spontané, ou de forme «légère») dans les études, et ont également fait référence à l'utilisation d'événements indésirables spontanément notifiés pour déterminer l'incidence de l'anaphylaxie liée aux NMBA. Des avis divergents ont été exprimés quant à la solidité des preuves épidémiologiques, sur la base des expériences suédoise et norvégienne et de l'analyse quasi-expérimentale résultant de l'abandon du médicament dans ces deux pays à des moments différents, et sur la plausibilité biologique de l'hypothèse.

Les experts ont également estimé que la décision d'utiliser un NMBA se fonde sur un besoin clinique et ne peut pas être évitée, quel que soit l'historique de l'utilisation de la pholcodine. C'est pourquoi aucune étude n'est actuellement menée sur l'effet de l'exposition à la pholcodine avant une anesthésie car cette étude serait probablement compliquée à mettre en place, dans la mesure où la majorité des patients ne sauraient pas s'ils ont pris cette substance ou ne se rappelleraient pas l'avoir prise. Dans les situations bien réelles où les spécialistes ne sont pas en mesure de prendre en compte ce facteur dans la pratique clinique, l'étude de l'exposition à la pholcodine chez des patients individuels préalablement à l'anesthésie n'est pas jugée bénéfique car elle ne changera pas les pratiques anesthésiques.

Il existe une masse considérable de données dans la littérature démontrant l'existence des propriétés antitussives à action centrale des opiacés, et la pholcodine en particulier est utilisée dans cette indication depuis les années 50. Puisqu'il s'agit d'un produit ancien, la méthodologie utilisée dans la plupart des études d'efficacité portant sur la pholcodine serait jugée médiocre au regard des normes actuelles. La plupart des études n'étaient pas correctement contrôlées, ni contre un médicament de référence, ni contre placebo, et certaines étaient effectuées avec des associations médicamenteuses, ce qui complique l'isolement et la mesure de l'efficacité du composant pholcodine seul. Aucune étude n'a été menée sur les effets à long terme de la pholcodine. Néanmoins, les données disponibles concordent et confirment l'efficacité de la pholcodine dans le traitement de la toux non productive aiguë.

L'étude la plus récente conduite par Zambon et publiée en 2006, qui compare la pholcodine et le dextrométorphan selon une répartition randomisée et en aveugle, a montré qu'ils présentaient une efficacité similaire pour réduire la fréquence de la toux diurne et nocturne chez les patients adultes souffrant de toux non productive aiguë. Cette étude présente des limites, par exemple l'absence d'un groupe témoin sous placebo et la nature subjective et non validée des résultats (fréquence et intensité de la toux), mais un effet a été observé très tôt au cours du traitement. Les résultats confirment l'efficacité de la pholcodine dans le traitement de la toux non productive aiguë.

Conclusion et recommandations

Compte tenu de ce qui précède, le CHMP a conclu que les preuves d'un lien entre la pholcodine et l'anaphylaxie liée aux NMBA sont circonstancielles, qu'elles ne concordent pas complètement et ne permettent pas de conclure qu'il existe bien un risque significatif de sensibilisation croisée aux NMBA et de développement consécutif d'une anaphylaxie lors d'interventions chirurgicales. Il est nécessaire de disposer de données supplémentaires pour clarifier la possibilité d'une association entre l'utilisation de pholcodine et l'anaphylaxie liée aux NMBA.

Le comité a dès lors conclu que, sur la base des informations actuellement disponibles, les bénéfices de la pholcodine dans le traitement de la toux non productive l'emportent sur les risques, et que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la pholcodine dans le traitement de la toux non productive est positif dans des conditions normales d'utilisation. Le comité a donc recommandé le maintien de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant de la pholcodine.

Le comité a toutefois considéré que la possibilité d'une association entre l'utilisation de pholcodine et l'anaphylaxie liée aux NMBA nécessite des études approfondies. À cet effet, les titulaires d'une

autorisation de mise sur le marché devront conduire une étude cas-témoins comme décrit à l'annexe III du présent avis. Le projet de protocole de cette étude devra être soumis au CHMP dans un délai de 3 mois suivant la décision de la Commission.

Considérant que dans le cadre de cette procédure:

- le CHMP a déjà évalué les preuves mises à disposition à ce jour par les États membres sur ce sujet et que, durant l'évaluation, il a été en mesure d'en identifier les lacunes;
- les propositions préliminaires de protocole d'étude soumises par les différents titulaires d'une autorisation de mise sur le marché ont déjà été réexaminées par le CHMP dans le courant de cette procédure de saisine,

le comité juge important de coordonner le réexamen du protocole de l'étude cas-témoins pour faire en sorte que les études soient aptes à produire les données requises pour évaluer l'éventuelle association entre l'utilisation de pholcodine et les réactions anaphylactiques liées aux NMBA.

Motifs du maintien des autorisations de mise sur le marché

Le comité a examiné toutes les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité de la pholcodine, en particulier les données justifiant l'hypothèse d'un lien entre l'utilisation de la pholcodine et le développement d'une anaphylaxie liée aux NMBA.

Le comité a considéré que les preuves d'une association entre l'utilisation de pholcodine et le développement d'une anaphylaxie liée aux NMBA sont circonstanciées, qu'elles ne concordent pas complètement et ne permettent pas de conclure à l'existence d'un risque significatif de sensibilisation croisée aux NMBA et de développement consécutif d'une anaphylaxie lors d'interventions chirurgicales.

Le comité a également estimé que les données issues des essais cliniques et provenant de l'utilisation massive de la pholcodine après sa mise sur le marché ont démontré l'efficacité de la pholcodine dans le traitement de la toux non productive.

Le comité a donc conclu que sur la base des informations actuellement disponibles, le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la pholcodine dans le traitement de la toux non productive est positif dans des conditions normales d'utilisation.

Le comité a recommandé le maintien des AMM pour les médicaments visés à l'Annexe I.

Les conditions relatives aux AMM sont présentées à l'Annexe III.