

**Annexe II**

**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

La pholcodine est un alcaloïde morphinane qui est un dérivé de la morphine avec un groupe 2-morpholinoéthyle à la position 3. Il s'agit d'un opiacé qui agit directement sur la région médullaire, le centre de la toux du système nerveux central (SNC) utilisé pour le traitement de la toux et des symptômes du rhume chez l'enfant et l'adulte.

La pholcodine est utilisée comme antitussif depuis les années 1950. Dans l'Union européenne (UE), les médicaments contenant de la pholcodine sont actuellement autorisés dans sept États membres (EM) de l'UE: la Belgique, la Croatie, la France, l'Irlande, la Lituanie, le Luxembourg et la Slovaquie. Les produits contenant de la pholcodine sont également disponibles en Irlande du Nord. Les produits contenant de la pholcodine sont commercialisés dans les EM de l'UE pour le traitement symptomatique de la toux sèche aiguë sans expectoration chez l'adulte et l'enfant. La limite d'âge pour l'utilisation chez l'enfant varie en fonction des produits autorisés, la limite d'âge autorisée la plus basse étant de 30 mois. Les médicaments contenant de la pholcodine sont disponibles à la fois sur ordonnance et sans ordonnance médicale. Les produits disponibles sans ordonnance médicale ont une durée d'utilisation limitée à plusieurs jours au maximum, après quoi il convient de demander un avis médical, conformément aux orientations générales relatives aux produits en vente libre. L'exposition cumulée pour tous les produits dans l'ensemble des pays de l'UE combinés est estimée à environ 1 025 437 089 patients-années. L'exposition est la plus élevée en France, où l'exposition cumulée est d'environ 1 022 141 456 patients-années.

En 2011, une saisine au titre de l'article 31 a été menée par l'ANSM concernant un risque potentiel de sensibilisation IgE-médiée aux agents bloquants neuromusculaires (NMBA), tels que l'atracurium, le cisatracurium, le mivacurium, le pancuronium, le rocuronium, le suxaméthonium et le vécuronium, avec l'utilisation de pholcodine. La saisine a été entamée à la suite de la publication de données issues de la littérature suggérant un lien entre la consommation de pholcodine et la sensibilisation croisée aux NMBA, à l'origine de réactions anaphylactiques lors d'anesthésies. Les données publiées concernaient essentiellement la Norvège et la Suède, où la pholcodine n'était plus commercialisée. En France, les données provenant des notifications spontanées ont suggéré, sur la période 2008/2009, une augmentation de 25 % du nombre de chocs anaphylactiques 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'ANSM 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 au titre de l'article 31.

Après un examen approfondi des données disponibles au cours de la procédure de saisine menée en 2011, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a établi que les preuves d'un lien entre l'utilisation de pholcodine et l'anaphylaxie liée aux NMBA étaient circonstancielles, ne concordaient pas complètement et ne permettaient pas de conclure à l'existence d'un risque important de sensibilisation croisée aux NMBA et de développement consécutif d'une anaphylaxie lors d'interventions chirurgicales. Toutefois, le CHMP a également conclu que des investigations plus poussées concernant une éventuelle corrélation entre l'utilisation de pholcodine et l'anaphylaxie liée aux NMBA était nécessaire. À la suite de cette saisine, une étude de sécurité post-autorisation a été exigée.

Dans l'intervalle, une équipe australienne (Sadleir et al. 2021) a publié en 2021 les résultats d'une étude monocentrique menée en Australie occidentale qui comparait un groupe de patients présentant une anaphylaxie aux NMBA (à savoir le rocuronium et le vécuronium) à un groupe de patients présentant une anaphylaxie à la céfazoline. Les résultats ont mis en évidence le rôle de l'obésité en tant que facteur de risque d'anaphylaxie aux NMBA et ont montré que la consommation de pholcodine était associée à un risque très important d'anaphylaxie aux relaxants musculaires de type NMBA. Cette étude a été évaluée au cours de la procédure d'évaluation unique du rapport périodique actualisé de

sécurité de la pholcodine qui s'est achevée en 2022 (PSUSA/00002396/202105). Par conséquent, nonobstant les pratiques d'anesthésie différentes et le fait que les résultats de l'étude australienne ne pouvaient donc pas être entièrement extrapolés à l'UE, le PRAC a estimé qu'un lien de causalité entre la pholcodine et la réactivité croisée aux NMBA ne pouvait être exclu et a recommandé, dans l'attente des résultats de l'étude ALPHO, de mettre à jour les informations relatives à l'ensemble des produits contenant de la pholcodine (y compris les associations à dose fixe) afin d'avertir les patients et les professionnels de la santé qu'une réactivité croisée entraînant des réactions allergiques graves (anaphylaxie) avait été signalée entre la pholcodine et les NMBA.

Les résultats préliminaires de l'étude ALPHO, l'étude de sécurité post-autorisation imposée évaluant le risque d'anaphylaxie aux NMBA après l'utilisation de pholcodine menée comme condition préalable aux autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la pholcodine à la suite de la précédente saisine en 2011, ont été reçus par l'agence française des médicaments (ANSM) le 30 juin 2022. Les résultats de l'étude ont montré un lien statistiquement significatif entre l'exposition à la pholcodine et le risque de réaction anaphylactique péri-anesthésique liée aux NMBA.

Sur la base de ces nouvelles données qui concordent avec l'étude australienne de Sadleir et al., l'ANSM a pris en considération l'hypothèse selon laquelle la consommation de pholcodine était probablement associée à un risque de réaction anaphylactique péri-anesthésique imprévisible liée aux NMBA, comme cela a été confirmé. Même si l'étude australienne a montré que la consommation de pholcodine pourrait constituer un facteur de risque d'anaphylaxie aux NMBA, les résultats de cette étude monocentrique n'ont pas pu être entièrement extrapolés à l'UE en raison de pratiques d'anesthésie différentes. L'étude ALPHO a été imposée après la saisine de 2011 comme condition préalable à l'autorisation de mise sur le marché pour l'UE, et a produit des résultats plus significatifs selon la méthodologie (étude multicentrique menée dans l'UE sur un nombre significatif de patients).

À la lumière des nouvelles données de l'étude de sécurité post-autorisation, compte tenu de la gravité et de l'imprévisibilité de ce risque et du fait que les médicaments contenant de la pholcodine sont utilisés pour traiter les symptômes fonctionnels ne mettant pas la vie du patient en danger (toux sans expectoration), l'ANSM a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la pholcodine n'était plus favorable et a envisagé de suspendre les autorisations de mise sur le marché de ces produits en France.

Le 19 août 2022, l'agence française des médicaments (ANSM) a lancé une procédure d'urgence de l'Union au titre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE et a demandé au PRAC d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées concernant le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la pholcodine et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait éventuels de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché de ces médicaments.

Le PRAC a adopté une recommandation le 1<sup>er</sup> décembre 2022, qui a ensuite été examinée par le CMDh, conformément à l'article 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE.

### **Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC**

L'ensemble des données disponibles suggère que l'efficacité des médicaments contenant de la pholcodine dans le traitement symptomatique de la toux sans expectoration est considérée comme établie compte tenu des autorisations de mise sur le marché de ces médicaments ainsi que des conclusions relatives à leur efficacité formulées dans la précédente saisine du CHMP en 2011. Aucune nouvelle donnée sur l'efficacité n'a été publiée depuis la saisine mentionnée précédemment. En ce qui concerne le profil de sécurité global de la pholcodine, les troubles gastro-intestinaux et psychiatriques représentent la majorité des effets indésirables, de la même manière que pour les autres opioïdes. Cependant, au fil des ans, les rapports de cas et les résultats d'études ont fait craindre que les patients

traités par pholcodine ne soient exposés à un risque de réactions allergiques, voire de réactions anaphylactiques à d'autres substances, en particulier les allergènes avec un ion ammonium quaternaire tels que les NMBA.

Le CHMP a examiné ce risque en 2011 et a estimé que les preuves d'un lien entre pholcodine et anaphylaxie liée aux NMBA étaient circonstancielles et qu'elles ne concordaient pas complètement. Toutefois, le CHMP a également conclu que des investigations plus poussées concernant une éventuelle corrélation entre l'utilisation de pholcodine et l'anaphylaxie liée aux NMBA était nécessaire. À la suite de la saisine, une étude de sécurité post-autorisation a été exigée. Les résultats de cette étude, appelée ALPHO, ont été publiés en 2022 et ont fait l'objet d'une évaluation approfondie dans le cadre du présent examen de sécurité. Les résultats de l'étude ALPHO ont montré un lien statistiquement significatif entre l'utilisation de pholcodine au cours des 12 mois précédant l'anesthésie et le risque de réaction anaphylactique péri-anesthésique liée aux NMBA (rapport de cotes ajusté=4,2 IC 95 % [2,5; 6,9]). Malgré certaines limites de l'étude clairement identifiées, les données de cette dernière montrent une corrélation entre le risque d'anaphylaxie liée aux NMBA et l'utilisation antérieure de pholcodine qui ne peut être réfutée par d'autres effets ou biais. En outre, les conclusions de l'étude ALPHO viennent s'ajouter aux preuves cumulées issues de la littérature et d'études épidémiologiques antérieures, selon lesquelles la pholcodine est un facteur de risque important pour l'anaphylaxie liée aux NMBA. Par conséquent, le PRAC est d'avis que, sur la base de l'ensemble des preuves réunies, un lien de causalité entre l'utilisation de la pholcodine et l'anaphylaxie liée aux NMBA soit considéré comme suffisamment établi.

Il convient également de souligner que, malgré le faible nombre de cas documentés d'anaphylaxie spécifiquement liés à la pholcodine, l'anaphylaxie périopératoire (y compris l'anaphylaxie liée aux NMBA) est une affection médicale grave et mettant en danger la vie du patient qui est rare (1/10 000 procédures d'anesthésie) mais présente une mortalité relativement élevée (4 à 6 %). Par conséquent, toutes les mesures existantes doivent être prises pour réduire son incidence. Comme indiqué à la section 2.2.4, il est noté qu'un éventail plus large d'agents peut être à l'origine d'une sensibilisation croisée aux NMBA et provoquer une anaphylaxie liée aux NMBA. Dans l'étude ALPHO, l'exposition à ces agents présentait un risque de confusion. Il est toutefois possible que l'exposition à ces agents, par exemple une exposition professionnelle aux ions ammonium quaternaires, ne puisse être ni identifiée ni prévenue ni minimisée totalement. Sur la base des preuves examinées, la pholcodine est identifiée comme un facteur de risque d'anaphylaxie liée aux NMBA, indépendamment d'autres facteurs de risque. Les études épidémiologiques révèlent un fait important. En effet, le nombre de cas d'anaphylaxie périopératoire a sensiblement diminué après que les médicaments contenant de la pholcodine ont été retirés du marché. Cela est étayé par une étude menée en Norvège où, six ans après le retrait du marché norvégien des médicaments contenant de la pholcodine, la population norvégienne est devenue considérablement moins sensibilisée aux IgE et plus tolérante aux NMBA d'un point de vue clinique (De Pater, 2017). Ces résultats indiquent l'impact possible d'une action sur l'utilisation de la pholcodine.

Dans le cadre de la procédure et compte tenu des preuves examinées et relevées ci-dessus, le PRAC s'est penché sur les mesures potentielles qui réduiraient le risque d'anaphylaxie liée aux NMBA à un niveau acceptable, telles que la restriction de l'indication, les mises à jour des informations sur le produit, une prescription médicale obligatoire, la carte de surveillance du patient et la diffusion d'une lettre aux professionnels de santé. Dans l'ensemble, les activités de minimisation des risques ne sont pas considérées par le PRAC comme des mesures appropriées et efficaces pour réduire à un niveau acceptable le risque d'anaphylaxie liée aux NMBA chez les patients précédemment traités par pholcodine. En général, les activités de minimisation des risques examinées permettraient de sensibiliser davantage les professionnels de la santé et les patients au risque existant (par exemple, modifications du résumé des caractéristiques du produit, lettre aux professionnels de santé, carte de

surveillance du patient) ou de réduire le nombre de patients utilisant la pholcodine (par exemple, restriction de l'indication ou modification des conditions de délivrance). Cependant, ces mesures ne réduiraient pas le risque d'anaphylaxie liée aux NMBA chez les patients exposés à la pholcodine. En outre, la décision d'utiliser un NMBA lors de l'anesthésie se fonde sur un besoin clinique et ne peut être évitée dans aucune sous-population, quels que soient les antécédents d'utilisation de la pholcodine. Par conséquent, les patients exposés à la pholcodine présenteraient toujours un risque d'anaphylaxie liée aux NMBA, qui est considérée comme grave, imprévisible et mettant leur vie en danger. Le PRAC n'a pas non plus pu déterminer de mesures permettant aux professionnels de la santé d'identifier les patients traités par pholcodine qui développeront une sensibilisation croisée et des réactions aux NMBA. En outre, le PRAC n'a pu établir de condition dont la réalisation permettrait de démontrer un rapport bénéfice/risque positif pour ces médicaments chez une population de patients définie. Enfin, le PRAC a noté que d'autres alternatives thérapeutiques pour le traitement de la toux sèche sans expectoration étaient disponibles dans les États membres de l'UE, telles que la codéine, l'éthylmorphine, le dextrométhorphan, le butamirate et d'autres.

Par conséquent, le PRAC a conclu que le risque de réaction anaphylactique péri-anesthésique liée aux NMBA l'emportait sur les bénéfices des médicaments contenant de la pholcodine dans le traitement de la toux sans expectoration, une indication symptomatique considérée comme aiguë mais dépourvue de gravité.

Par conséquent, le PRAC a recommandé le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la pholcodine.

### **Motifs de la recommandation du PRAC**

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a pris en considération la procédure visée à l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant de la pholcodine.
- Le PRAC a examiné la totalité des données disponibles pour les médicaments contenant de la pholcodine en relation avec le risque de réaction anaphylactique péri-anesthésique liée aux NMBA, par écrit et dans le cadre d'une explication orale, et notamment les résultats d'études d'observation (y compris l'étude ALPHO), les données issues de la littérature, les rapports de cas après la mise sur le marché ainsi que les réponses soumises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché et les soumissions des parties prenantes.
- Le PRAC a estimé que les données examinées confirmaient une corrélation entre l'utilisation de pholcodine et le risque de réaction anaphylactique péri-anesthésique aux NMBA, une situation imprévisible et pouvant potentiellement mettre en danger la vie du patient.
- Aucune caractéristique spécifique de la réaction anaphylactique péri-anesthésique aux NMBA n'a pu être identifiée chez les patients ayant été traités par pholcodine, et tous ces patients sont donc considérés à risque. En outre, le PRAC n'a pas pu identifier d'activités de minimisation des risques qui seraient efficaces pour réduire le risque de réaction anaphylactique péri-anesthésique liée aux NMBA chez les patients traités par des médicaments contenant de la pholcodine.
- Par conséquent, le PRAC a conclu que le risque de réaction anaphylactique péri-anesthésique liée aux NMBA l'emportait sur le bénéfice procuré par la pholcodine dans le traitement de la toux sans expectoration, une indication symptomatique considérée comme aiguë mais dépourvue de gravité.

- En outre, le PRAC n'a pas pu déterminer de conditions dont la réalisation permettrait de démontrer un rapport bénéfice/risque positif pour les médicaments contenant de la pholcodine chez une population de patients définie.

Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la pholcodine n'était plus favorable et qu'il convenait de retirer les autorisations de mise sur le marché.

### **Position du CMDh**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

### ***Conclusion générale***

En conséquence, le CMDh estime que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la pholcodine n'est pas favorable.

Par conséquent, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le CMDh recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la pholcodine.