



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

14 décembre 2011

TOPLEXIL 0,33 mg/ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à l'acésulfame potassique

B/1 flacon en verre brun de 150 ml avec dispositif doseur polypropylène (CIP : 373 076-2)

TOPLEXIL 0,33 mg/ml, sirop

B/1 flacon en verre brun de 150 ml avec gobelet doseur polypropylène (CIP : 359 578-4)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	Oxomémazine
Code ATC (libellé)	R06AD08 (Antihistaminiques à usage systémique, dérivés de la phénothiazine)
Conditions de Prescription et de Délivrance	médicament non soumis à prescription médicale
AMM (procédure) et Rectificatif(s) majeur(s)	Toplexil 0,33 mg/ml sans sucre : 10 mai 2006 (procédure nationale) Toplexil 0,33 mg/ml, sirop : 31 juillet 2002 (procédure nationale) Rectificatif du 20 octobre 2010 (contre indication chez l'enfant de moins de 2 ans)
Motif de demande/d'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu suite à la saisine de la Commission de la transparence du 16 juin 2011 par la Direction de la Sécurité Sociale en vertu de l'article R 163-19/6° du code de la sécurité sociale.

01 Contexte

La Commission de la transparence a été saisie par la Direction de la Sécurité Sociale pour rendre un nouvel avis sur le Service Médical Rendu (SMR) par les spécialités dont le taux de participation de l'assuré a été modifié sur la base d'un SMR faible apprécié par la Commission de la transparence avant le 5 janvier 2010 (décret n°2010-6 du 5 janvier 2010¹).

02 Indication thérapeutique (RCP)

« Traitement symptomatique des toux non productives gênantes en particulier à prédominance nocturne. »

03 Posologie

Cf. RCP

04 Données de prescription et/ou d'utilisation

04.1 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel août 2011) TOPLEXIL solution buvable sans sucre a fait l'objet de 927 000 prescriptions. Cette spécialité a été principalement prescrite dans les rhinopharyngites aiguës (29,8%), bronchites (11,4%), grippe (11,4%), toux (11,3%), laryngites et trachéites (11,2%).

TOPLEXIL sirop a fait l'objet de 2 873 000 prescriptions. Cette spécialité a été principalement prescrite dans les rhinopharyngites aiguës (19,9%), toux (17,6%), laryngites (12%) et grippe (10,3%).

¹http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100106&numTexte=23&pageDebut=00338&pageFin=00338

05 Rappel des évaluations précédentes par la Commission de la transparence

►. Avis du 16 octobre 2002 (inscription de TOPLEXIL sirop, nouvelle formule contenant uniquement de l'oxomézyme).

« L'affection concernée par cette spécialité n'engage pas le pronostic vital du patient, n'entraîne pas de complications graves, ni de handicap, ni de dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est faible.

Cette spécialité est un médicament d'appoint.

Il existe de nombreuses alternatives.

Le service médical rendu par TOPLEXIL 0,33 mg/ml, sirop est faible.

TOPLEXIL 0,33 mg/ml, sirop n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres antitussifs (niveau V).

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. »

►. Avis du 5 juillet 2006 (inscription de TOPLEXIL SANS SUCRE)

« Le service médical rendu par cette spécialité est faible.

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu. »

►. Avis du 23 janvier 2008 (renouvellement d'inscription de TOPLEXIL sirop et TOPLEXIL SANS SUCRE solution buvable).

« Le service médical rendu par ces spécialités reste faible dans l'indication de leur A.M.M. »

►. Avis du 8 juin 2011 (modifications du résumé des caractéristiques du produit pour les deux spécialités)

Les modifications du RCP procèdent notamment de sa mise en conformité avec les recommandations de l'Afssaps (mise au point du 27/10/2010) limitant le recours aux antitussifs aux enfants de plus de 2 ans (entrée en vigueur le 15/03/2011).

06 Analyse des données disponibles

06.1 Nouvelles données d'efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique.

Les données acquises de la science sur la toux et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte.²

La publication du GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network)² met en garde contre les risques liés aux effets indésirables des antihistaminiques de 1^{ère} génération, notamment les risques d'accidents liés à l'effet sédatif, de décès en cas de surdosage notamment chez les nourrissons et les enfants et de troubles cognitifs chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

06.2 Nouvelles données de tolérance

² Church M.K. *et al.* Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA²LEN position paper. *Allergy*. 2010; 65: 459-466

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance : PSUR couvrant la période du 06/02/2006 au 05/02/2011.

Ces rapports concernent les spécialités TOPLEXIL à base d'oxoméazine ayant l'AMM en France et des associations fixes comprenant oxoméazine + guaïfénésine + paracétamol ± benzoate de sodium commercialisées dans d'autres pays.

L'analyse cumulée des données de pharmacovigilance recueillies pendant cette période de 5 ans a mis en évidence 8 syndromes cérébelleux / ataxies, 9 cas de convulsions et 25 cas de dermatoses bulleuses à type de syndrome de Stevens Johnson ou de syndrome de Lyell.

► Des modifications de RCP ont fait l'objet d'un avis de la Commission de la transparence (8 juin 2011) :

Ces modifications comprenaient notamment les ajouts suivants :

Contre-indications :

- administration chez le nourrisson (moins de 2 ans) en raison de la réévaluation des médicaments indiqués dans la prise en charge de la toux qui a conduit l'Afssaps à contre indiquer chez l'enfant de moins de 2 ans les spécialités antihistaminiques H1 de première génération à base de phénotiazines (dont l'oxoméazine), chlorphénamine, piméxitène, ainsi que le fenspiride³.
- association avec la cabergoline et le quinagolide.

Précautions d'emploi :

- risque de sédation

Interactions avec d'autres médicaments

- médicaments abaissant le seuil épileptogène
- médicaments atropiniques
- médicaments sédatifs

Associations déconseillées :

- médicaments sédatifs
- alcool

Associations nécessitant une précaution d'emploi :

- Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon

Association à prendre en compte :

- antihypertenseurs
- bêta-bloquants (sauf esmolol et sotalol)
- bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol)
- dérivés nitrés et apparentés

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

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 23 janvier 2008

³ Afssaps – Lettre aux professionnels de santé – pharmacovigilance – février 2011 – Contre-indication chez le nourrisson de moins de 2 ans des spécialités antihistaminiques H1 de 1^{ère} génération et du fenspiride, utilisées dans le traitement de la toux.

07 Réévaluation du Service Médical Rendu

- ▶ La toux n'engage pas le pronostic vital du patient, n'entraîne pas de complications graves ni de handicap,
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique,
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est faible,
- ▶ La toux est une pathologie d'étiologie multiple. Il convient d'en rechercher la cause et de la traiter lorsque c'est possible avant de prescrire un traitement antitussif. Seules les toux gênantes peuvent justifier un traitement antitussif qui n'est que symptomatique. 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. Ces spécialités sont des médicaments d'appoint,
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités reste faible dans l'indication de l'AMM.

08 Recommandations de la Commission

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

- ▶ Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription
- ▶ Taux de remboursement : 15%

Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de santé : <http://www.has-sante.fr>