



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

17 novembre 2010

HELICIDINE 10 POUR CENT, sirop

Flacon de 125 ml (CIP : 304 765-7)

Flacon de 250 ml (CIP : 340 316-4)

Laboratoires THERABEL LUCIEN PHARMA

Hélicidine

Code ATC : R05DB

Date de l'AMM :

HELICIDINE, 125 ml : 22 février 1957

HELICIDINE, 250 ml : 17 février 1992

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu conformément à l'article R 163-12 du Code de la sécurité sociale

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Hélicidine

1.2. Indications

« Traitement symptomatique des toux non productives gênantes. »

1.3. Posologie

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

Adultes : 2 cuillères à soupe 3 fois par jour.

Enfants : 2 ml/kg/jour répartis en 3 prises soit :

- enfants de 25 à 50 kg (environ 8 à 15 ans) : 3 à 5 cuillères à soupe par jour.
- enfants de 15 à 25 kg (environ 4 à 8 ans) : 1 cuillère à soupe 3 fois par jour.
- enfants de 12 à 15 kg (environ 30 mois à 4 ans) : 2 cuillères à café 3 fois par jour. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

R : Système respiratoire
R05 : Médicaments du rhume et de la toux
R05D : antitussifs, sauf associations aux expectorants
R05DB : autres antitussifs

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

Les antitussifs non opiacés et sans association à un opiacé, indiqués dans le traitement des toux non productives gênantes chez l'enfant (à partir de 1 an) et l'adulte, présentés sous forme de sirop :

oxéladine : PAXELADINE, sirop, 125 ml (SMR faible)
oxomémazine : TOPLEXIL 0,33 mg/ml, sirop, 150 ml (SMR faible)
TOPLEXIL 0,33 mg/ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à l'acésulfame potassique (SMR faible)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres antitussifs indiqués dans les toux non productives gênantes y compris les opiacés tels que le dextrométorphan, la pholcodine et la codéine (SMR modéré).

3 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Etude de non-infériorité ayant comparé l'hélicidine au dextrométorphane :

Il s'agit d'une étude randomisée, réalisée en simple insu, ayant pour objectif de démontrer la non-infériorité de l'hélicidine par rapport au dextrométorphane en sirop en termes d'amélioration de la qualité de vie évaluée, après 5 jours de traitement, par le score CQLQ¹.

Les patients inclus étaient âgés de 18 à 65 ans. Ils devaient avoir consulté leur médecin généraliste pour une toux sèche persistant depuis moins de 6 semaines mais ne pas avoir une température supérieure à 38,5°C.

Les patients ayant les caractéristiques suivantes ne pouvaient pas être inclus :

- traitement antitussif ou par antalgique dans les 15 jours précédant l'étude
- traitement par antidépresseur de type inhibiteur de monoamines oxydases (IMAO)
- traitement antibiotique
- insuffisance respiratoire
- toux grasse
- asthme
- allergie aux constituants des deux sirops comparés
- fumeur de plus de 10 cigarettes par jour
- femme enceinte

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit le sirop HELICIDINE soit un sirop à base de dextrométorphane à 0,3 % (DEXTROCIDINE).

L'étude était en simple insu du fait de posologies différentes entre les deux sirops que le médecin pouvait connaître si le patient en faisait état lors de la visite :

- sirop d'hélicidine : 2 cuillères à soupe per os, 3 fois par jour pendant 5 jours (soit 2 flacons de 250 ml)
- sirop de dextrométorphane : 1 cuillère de 5 ml 3 fois par jour pendant 5 jours (soit 1 flacon de 150 ml)

Le critère de jugement était le score de qualité de vie CQLQ évalué par le patient après 5 jours de traitement. La non-infériorité de l'hélicidine par rapport au dextrométorphane était acceptée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements était inférieure au seuil de non-infériorité prédéfini (+5 points). L'analyse a été réalisée sur la population per protocole (patients ayant eu une évaluation à J0 et à J5 sans déviation majeure).

Résultats :

Un total de 247 patients a été inclus dans l'étude. Un patient n'ayant pas pris son traitement a été exclu. Parmi les autres patients, 124 ont reçu le sirop d'hélicidine et 132 le sirop de dextrométorphane. Neuf patients ont arrêté prématurément l'étude dont 2 patients perdus de

¹ « Cough-specific Quality-of-Life-Questionnaire » : score de qualité de vie spécifiquement validé pour la toux comportant 28 items sous formes d'affirmations auxquelles le patient peut répondre de la façon suivante : 1 = pas du tout d'accord, 2 = pas d'accord, 3 = d'accord et 4 = tout à fait d'accord. Le score global maximum est de 112, une différence d'au moins 10 est considérée comme cliniquement pertinente. Les questions sont réparties en 6 domaines évaluant les plaintes physiques, les conséquences psychosociales, les capacités fonctionnelles, le bien être émotionnel, les plaintes physiques extrêmes, et les peurs concernant la sécurité personnelle. Les scores les plus élevés indiquent un retentissement important de la toux sur la qualité de vie.

vue et 7 patients ayant arrêté le traitement avant la fin de l'étude. La raison de l'arrêt du traitement était la survenue d'un effet indésirable pour 2 patients dans chaque groupe.

Trente cinq patients n'ont pas été inclus dans la population per protocole, soit pour déviation majeure (12 patients), soit pour arrêt de traitement (6 patients), soit pour données non exploitables (17 patients). Par conséquent, la population per protocole était constituée de 221 patients, 109 dans le groupe héliclidine et 112 dans le groupe dextrométhorphane (un minimum de 98 patients par groupe était requis dans le protocole pour un risque α de 5 % et une puissance de 85 %).

➤ **Caractéristiques des patients inclus**

Les caractéristiques de la toux des patients inclus figurent dans le tableau 1. Les patients venant en consultation avaient une toux persistante depuis environ 5 jours, à la fois diurne et nocturnes dans environ 77% des cas. Des quintes sévères nocturnes et diurnes affectaient environ 30 et 38 % des patients.

Tableau 1 : Caractéristiques de la toux des patients à l'inclusion (population ITT)

		Héliclidine (N=124)	Dextrométhorphane (N=132)	Total (N=256)
Ancienneté des symptômes (jours)	Moyenne (écart-type)	4,5 (4,0)	5,1 (4,8)	4,8 (4,4)
Moment de survenue des quintes de toux				
Journée	n (%)	19 (15,3)	28 (21,2)	47 (18,4)
Nuit	n (%)	8 (6,5)	5 (3,8)	12 (5,1)
Jour et nuit	n (%)	97 (78,2)	99 (75,0)	196 (76,6)
Quintes diurnes sévères	n (%)	37 (31,9)	34 (26,8)	71 (29,2)
Quintes nocturnes sévères	n (%)	36 (34,3%)	43 (41,3%)	79 (37,8%)

Le retentissement de la toux sur les activités des patients a été mesuré à l'inclusion (appréciation sur une échelle de 0 à 10) : la médiane était à 2 ou 3 pour l'évaluation du retentissement sur la vie familiale, les activités professionnelles ou la vie sociale et à 5 pour le retentissement sur le sommeil.

➤ **Résultats sur le critère de jugement principal (population per protocole)**

Après 5 jours de traitement, le score CQLQ a diminué de $11,5 \pm 12,6$ points dans le groupe héliclidine et de $10,2 \pm 10,2$ points dans le groupe dextrométhorphane.

La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements étant inférieure au seuil de non infériorité (+5), il peut être conclu à la non-infériorité de l'héliclidine au dextrométhorphane en termes de retentissement sur la qualité de vie appréciée par le score CQLQ (voit tableau 2).

Tableau 2 : variation du score CQLQ (population PP)

Score CQLQ (0 à 112 points)		Héliclidine (N=109)	Dextrométhorphane (N=112)
Patients avec scores disponibles à J0 et J5 (n)		108	112
J0	Moyenne (écart-type)	55,1 (13,4)	53,4 (13,3)
J5	Moyenne (écart-type)	43,6 (13,3)	43,2 (13,9)
Différence héliclidine dextrométhorphane à J5	vs	Moyenne, IC_{95%}	
Evolution J5-J0	Moyenne (écart-type)	-11,5 (12,6)	-10,2 (10,2)
		0,4 [-3,2 ; 4,0]	

La portée de ces résultats est limitée dans la mesure où :

- cette étude a été réalisée en simple insu ;
- cette étude de non-infériorité ne comporte pas de bras placebo comme témoin de validité interne de l'étude or dans le cas des antitussifs ce témoin est indispensable car l'effet placebo est important ;
- le protocole ne prévoyait pas la possibilité d'augmenter la posologie du dextrométophane jusqu'à la posologie maximale prévue par le RCP (6 prises de 5 ml par jour) ;
- le choix du score CQLQ comme critère principal de jugement principal est discutable dans la mesure où :
 1. dans l'étude de validation de ce score, seuls 30 malades sur 184 avaient une toux aiguë²,
 2. il n'existe pas d'étude permettant de connaître l'efficacité du dextrométophane sur ce score ;
- les variations moyennes du score CQLQ ont atteint le seuil de pertinence clinique de 10 points, cependant, les écart-types de ces variations sont du même ordre que la variation elle-même, ce qui témoigne d'une grande disparité de l'effet observé d'un patient à l'autre, ceci pouvant être en relation avec la disparité de la sévérité de la symptomatologie des patients inclus ;
- il aurait été souhaitable de regarder l'évolution du critère de jugement principal au cours du temps pour mettre en évidence un effet plus rapide d'un traitement par rapport à l'autre.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude décrite ci-dessus, réalisée chez des patients adultes, les traitements ont été bien tolérés. Le seul événement indésirable survenu avec une fréquence supérieure à 1 % a été de la somnolence chez deux patients du groupe dextrométophane (n = 132).

Le RCP a été récemment modifié pour contre-indiquer la spécialité HELICIDINE chez les enfants âgés de moins de 2 ans suite à une enquête de pharmacovigilance ayant mis en évidence un risque de surencombrement respiratoire et d'aggravation de bronchiolite dans cette tranche d'âge après traitement par des spécialités mucolytiques ou avec l'hélicidine.

Des cas de mort subite du nourrisson ont également été observés avec des mucolytiques ou avec l'hélicidine. Bien que le lien de causalité n'ait pas été démontré compte tenu de l'absence de contexte détaillé ou de l'existence de facteurs de risque associés, l'imputabilité à ces médicaments ne peut être exclue.

A titre informatif, l'ensemble des spécialités antitussives (oxomémazine, maléate de chlorphénamine, chlorhydrate de prométhazine, alimémazine, pimétixène, fenspiride) feront également l'objet d'une contre-indication à l'utilisation chez l'enfant de moins de 2 ans à compter du 15 mars 2011³. Les antitussifs centraux (codéine, dextrométophane, pholcodine, noscapine) sont également contre-indiquées pour l'utilisation dans cette tranche d'âge.

Dans la rubrique « Effets indésirable » une mention est ajoutée également pour signaler un risque de surencombrement bronchique chez les patients incapables d'expectoration.

² French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire Chest. 2002 Apr;121(4):1123-31.

³ Contre-indication chez l'enfant de moins de 2 ans des spécialités antitussives antiH1 (oxomémazine, maléate de chlorphénamine, chlorhydrate de prométhazine, alimémazine, pimétixène, fenspiride) à compter du 15 mars 2011. Liste des médicaments retirés du marché et des médicaments contre-indiqués chez l'enfant de moins de 2 ans. Afssaps, novembre 2010. [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Nouvelle-modalites-de-prise-en-charge-de-la-toux-chez-le-nourrisson-enfant-de-moins-de-2-ans-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Nouvelle-modalites-de-prise-en-charge-de-la-toux-chez-le-nourrisson-enfant-de-moins-de-2-ans-Point-d-information/(language)/fre-FR)

HELICIDINE ne peut être considéré comme le seul antitussif n'ayant pas de contre-indication chez la femme enceinte :

En effet, le RCP d'HELICIDINE ne comporte pas de chapitre inhérent à la grossesse. Pour les autres anti-tussifs chez la femme enceinte, la situation n'est pas univoque :

- PAXELADINE (oxéladine) : le RCP précise qu'il n'y a pas d'étude de tératogénèse pertinente chez l'animal et qu'en clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au citrate d'oxéladine est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.
- TOPLEXIL 0,33 mg/ml (oxoméazine) : le RCP rappelle que ce médicament est déconseillé au cours du premier trimestre de la grossesse. En effet, il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal et pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique.
- Les antitussifs opiacés contenant de la codéine ou du dextrométhorphan ne sont pas contre-indiqués formellement au cours de la grossesse. Dans leur RCP, il est rappelé qu'il y a un risque tératogène chez l'animal qui n'a pas été observé chez la femme enceinte. En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de dextrométhorphan par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Il est donc recommandé de n'utiliser ces produits qu'en cas de nécessité et sur une période courte.

A noter que le CRAT (Centre de renseignements sur les agents tératogènes) préconise, dans le cas où un antitussif doit être maintenu pendant la grossesse, de préférer à l'hélicidine, le dextrométhorphan ou la codéine dont les effets sont mieux connus chez la femme enceinte.

3.3. Conclusion

Dans une étude randomisée, en simple insu, chez 247 patients adultes, le sirop d'hélicidine a été non-inférieur à un sirop de dextrométhorphan à 0,3 % en termes d'amélioration du score CQLQ après 5 jours de traitement. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison de biais méthodologiques (notamment absence de groupe placebo, simple insu, choix du critère de jugement principal validé sur très peu de patients et pour lequel on ne connaît pas l'effet du dextrométhorphan) et de variations moyennes du score CQLQ entre J0 et J5 dans les deux groupes à la limite de la pertinence clinique, avec des écart-types importants.

Dans cette étude réalisée chez l'adulte, les deux sirops ont été bien tolérés.

Chez le très jeune enfant (0 à 2 ans), la mise en évidence, à l'issue d'une enquête de pharmacovigilance, d'un risque de majoration de l'encombrement bronchique et d'aggravation de bronchiolite a conduit l'Afssaps à contre-indiquer l'utilisation d'HELICIDINE chez l'enfant de moins de 2 ans.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Réévaluation du service médical rendu

Les toux non productives gênantes ne présentent pas de caractères de gravité.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'hélicidine est faible.

Cette spécialité est un traitement d'appoint.
Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par HELICIDINE, sirop est faible.

4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

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.

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

Les antitussifs opiacés (codéine, dextrométophane, pholcodine, noscapine) non associés ont un meilleur rapport efficacité/effets indésirables et sont habituellement utilisés dans cette indication.

4.3. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et divers service publics.

Conditionnement : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 15 %