



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS

21 juin 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 9 janvier 2000 (JO du 21 janvier 2000)

HELICIDINE 10 POUR CENT, sirop

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

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

Laboratoires THERABEL LUCIEN PHARMA

hélacidine

Date de l'AMM :

HELICIDINE, 125 ml : 22 février 1957

HELICIDINE, 250 ml : 17 février 1992

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

hélacidine

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

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis du 7 juillet 1996 (Flacons de 250 ml)

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis du 7 juillet 1999 (Flacons de 250 ml)

Compte tenu de la nature de ses indications thérapeutiques, le service médical rendu par HELICIDINE 10% sirop justifie le maintien de sa prise en charge.

Avis du 23 mars 2000 (Flacons de 125 et 250 ml)

Le service médical rendu par cette spécialité est faible.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

R	: SYSTEME RESPIRATOIRE
R05	: MEDICAMENTS 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 :

- clobutinol :

SILOMAT 0,4 % sirop, 125 ml

- oxéladine :

PAXELADINE sirop, 125 ml

- oxomémazine :

TOPLEXIL 0,33 mg/ml sirop, 150 ml

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les antitussifs indiqués dans les toux non productives gênantes y compris les opiacés.

4 RAPPEL DES DONNEES DISPONIBLES

4.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni 2 études versus placebo (Germouty J., 1980¹, Sergysels R. et Art G.², 1999).

Etude Germouty J. (1980) :

Cette étude a évalué l'activité antitussive de l'hélicidine versus placebo chez 40 patients hospitalisés pour une bronchite ou une bronchopneumopathie aiguë, subaiguë ou chronique ou une pathologie asthmatique surinfectée et qui recevaient une co-médication par amoxicilline 1,5 g/j et bénéficiaient d'une kinésithérapie respiratoire. Le critère de jugement était l'appréciation par le patient de l'évolution de l'activité antitussive selon une grille de 4 niveaux (réponse excellente, très bonne, assez bonne ou, médiocre ou nulle)

Commentaire : Cette étude ne peut être prise en compte dans la mesure où :

- la population incluse n'est pas conforme à l'AMM car elle correspond à des patients ayant une toux productive ;
- la pertinence clinique du critère de jugement de cette étude est limitée en raison de sa subjectivité.

¹ Germouty J.. Etude de l'action antitussive et de la tolérance du produit dénommé HELICIDINE. Données internes.

² Sergysels R. et Art G.. Etude en double aveugle évaluant par polysomnographie l'action antitussive de l'hélicidine versus placebo. Current Therapeutic Research 2001 ;62 :1,

Sergysels R. et Art G. (1999) :

Objectif : évaluation de l'efficacité antitussive de l'hélicidine en sirop comparée à celle du placebo.

Méthodologie : étude versus placebo, randomisée, en double-aveugle, monocentrique.

Patients inclus : patients de 18 à 75 ans, ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en période de stabilité, avec une toux nocturne objectivée par un minimum de 20 épisodes de toux au cours de la première nuit d'hospitalisation (ou au moins 3 épisodes/heure de sommeil). La toux pouvait être productive ou irritative.

Critères de non-inclusion : les patients ayant des antécédents d'infection respiratoire récente, recevant une antibiothérapie et/ou des produits mucorégulateurs (à l'exception de traitements au long cours), ayant un infiltrat à la radiographie pulmonaire, une numération leucocytaire ou une vitesse de sédimentation élevée, une apnée du sommeil nécessitant une oxygénothérapie nocturne à « flux non régulier ».

Groupes de traitement :

- hélicidine 10% sirop (n=15) : 90 ml/j (3x2 cuil. à soupe/j)

- placebo (n=15)

Durée du traitement : 3 jours

Critères de jugement principal : fréquence des épisodes de toux nocturnes (enregistrement polysomnographique). Les enregistrements ont été réalisés pendant une période de 8 h, de 23 h à 7 h.

Effectif de l'étude : l'effectif de l'étude a été calculé afin d'obtenir une différence de réduction de fréquence de la toux de 33 épisodes entre les groupes hélicidine et placebo avec une puissance de 90%, soit 9 patients par groupe. En pratique, un nombre plus important de patients (15 patients par groupe) ont été inclus en prévision de défauts d'observance du traitement chez certains patients et d'arrêt d'étude, l'appareillage nécessaire aux enregistrements pouvant être mal supporté.

Résultats :

Sur les 30 patients randomisés, l'observance du traitement a été jugée satisfaisante (de 80 à 120% de la dose totale des 3 journées) pour 19 patients.

Fréquence des épisodes de toux (nombre d'épisodes/h) :

Analyse en ITT	Placebo (n=15)	Hélicidine (n=15)	p
Fréquence de base	4,66 ± 2,68	5,06 ± 2,79	
2 ^{ème} jour de traitement	4,92 ± 4,90	1,25 ± 0,90	<0,001
3 ^{ème} jour de traitement	2,63 ± 2,05	1,33 ± 1,26	<0,05
Moyenne 2 ^{ème} et 3 ^{ème} jour	3,77 ± 3,13	1,29 ± 1,00	<0,005

Dès le 2^{ème} jour de traitement, la réduction de la fréquence des épisodes de toux nocturne a été significativement plus importante dans le groupe hélicidine que dans le groupe placebo. Au 3^{ème} jour de traitement, la réduction de la fréquence des épisodes de toux nocturne a été de 4,27 épisodes/heure sous hélicidine contre 2,03 épisodes/heure sous placebo.

Commentaire : la proportion de patients ayant une toux non productive à l'inclusion n'est pas précisée.

4.2. Effets indésirables/sécurité

Le RCP note la possibilité de survenue de réactions d'hypersensibilité.

Dans le dernier rapport de pharmacovigilance (période juin 2000 – juin 2005) 23 cas d'effets indésirables sur 97,6 millions de journées de traitement ont été notifiés, dont 13 cas de manifestations allergiques dans le cadre de polythérapies (antipyrétiques, antibiotiques) lors de la prise en charge de pathologies saisonnières de type bronchite aiguë.

4.3. Conclusion :

L'efficacité antitussive de l'hélicidine a été évaluée lors de 2 études contrôlées versus placebo, randomisées, en double-aveugle (1980 non publiée et 1999). L'étude de 1980, réalisée chez des patients ne correspondant pas à l'indication de l'AMM, ne peut être prise en compte.

Dans la plus récente, réalisée chez des patients ayant une BPCO en période de stabilité, la supériorité de l'hélicidine par rapport au placebo a été observée sur un critère objectif de réduction de la fréquence de la toux nocturne évaluée à l'aide d'un enregistrement polysomnographique. Après 3 jours de traitement, la fréquence de la toux nocturne a été réduite de 4,66 à 2,63 épisodes/heure sous placebo (soit -2,03 épisodes/heure) et de 5,06 à 1,33 épisodes/heure sous hélicidine (soit -4,27 épisodes/heure).

Cependant, la proportion de patients ayant une toux non-productive parmi ceux inclus dans l'étude n'a pas été clairement précisée.

Selon les données de pharmacovigilance, le profil de tolérance reste conforme aux mentions du RCP.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Source IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2004) :

Nombre de prescriptions : 3.207.000

- Affections aiguës des voies respiratoires : 72 %
- Affections pulmonaires : 8 %
- Autres : 20 %

Selon les résultats d'une étude Thalès (2005), HELICIDINE est prescrit par les médecins généralistes mais également par les pédiatres (cette spécialité représente 70,1% des prescriptions d'antitussifs chez les enfants de moins de 12 mois) et par les gynécologues (cette spécialité représente 69,7% des prescriptions d'antitussifs par ces spécialistes).

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. 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 de nombreuses alternatives, cependant, l'hélicidine est le seul antitussif n'ayant pas de contre-indication chez la femme enceinte.

Le service médical rendu par HELICIDINE, sirop est faible.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

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

Seules les toux gênantes nécessitent un traitement antitussif. Le traitement est 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, addition des effets indésirables).

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

HELICIDINE est le seul antitussif pouvant être prescrit chez la femme enceinte.

4.4. Recommandations de la commission de la transparence

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 dans l'indication et la posologie de l'AMM.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 35%