

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 2 JUIN 2021

***opium brut (teinture de Papaver somniferum L., succus siccus)***  
**DROPIZAL 10 mg/mL, solution buvable en gouttes**

### Première évaluation

#### ► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans le traitement symptomatique de la diarrhée sévère chez les adultes lorsque l'utilisation d'autres traitements antidiarrhéiques n'ont pas eu un effet suffisant.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les situations cliniques responsables de diarrhée sont très nombreuses et variées. Pour soulager des troubles fonctionnels intestinaux récurrents où la diarrhée prédomine, le lopéramide (IMODIUM) est prescrit comme ralentisseur du transit ; il n'a pas d'effet les douleurs abdominales.

En cas de diarrhée aiguë sévère, les antidiarrhéiques sont des traitements symptomatiques qui réduisent la fréquence des selles. Ils ne dispensent pas de mesures diététiques et d'une réhydratation si nécessaire. Aucun antidiarrhéique n'a d'effet démontré pour prévenir la déshydratation. Une diarrhée aigüe avec déshydratation (cas de patients en EHPAD) ne doit pas être traitée par antidiarrhéique mais par réhydratation. Dans de rares circonstances comme une diarrhée profuse de retour d'un pays à fort risque de « touristes » et en attente du résultat d'analyses bactériologiques (salmonelles) et parasitologiques (amebiase) un traitement antidiarrhéique peut être utile, soulageant le patient de sa diarrhée et des douleurs abdominales mais la limitation de prescription à un gastro-entérologue rendra la prescription difficile dans ce contexte (avis d'experts).

En cas de diarrhée chronique, la détermination de la cause est essentielle pour permettre de mettre en route un traitement spécifique de l'étiologie. Une diarrhée chronique peut relever de plusieurs mécanismes, ou être inconnu ou imprécis comme dans le cas de diarrhées induites par les médicaments (plus de 700 impliqués et au total 7% des effets indésirables médicamenteux).

Le lopéramide, qui est l'antidiarrhéique le mieux évalué, est un dérivé opiacé dont l'effet principal est le ralentissement du transit. Chez les patients en échec au lopéramide, lorsque la qualité de vie est très altérée du fait de selles nombreuses et abondantes, le besoin n'est pas couvert.

### **Place du médicament**

Considérant :

- l'absence de donnée clinique étayant l'efficacité et la tolérance de DROPIZAL (teinture d'opium) en particulier par rapport à un traitement anti-diarrhéique bien conduit,
  - le risque de mésusage potentiel notamment en cas de renouvellement de la prescription au long cours et,
  - le risque d'interactions médicamenteuses (addition des effets indésirables notamment de dépression respiratoire) chez les patients déjà traités par un morphinique à visée antalgique (morphine, codéine...),
- la Commission de la Transparence considère que DROPIZAL (teinture d'opium) n'a pas de place dans la prise en charge des adultes ayant une diarrhée sévère en échec aux autres antidiarrhéiques (notamment le lopéramide).

<b>Motif de l'examen</b>	Inscription.
<b>Indication concernée</b>	Traitemennt symptomatique de la diarrhée sévère chez les adultes lorsque l'utilisation d'autres traitements antidiarrhéiques n'ont pas eu un effet suffisant.
<b>SMR</b>	<b>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</b>
<b>ASMR</b>	Sans objet.
<b>ISP</b>	Pas d'ISP.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p><b>Considérant :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence de donnée clinique étayant l'efficacité et la tolérance de DROPIZAL (teinture d'opium) en particulier par rapport à un traitement anti-diarrhéique bien conduit,</li> <li>- le risque de mésusage potentiel, notamment en cas de renouvellement de la prescription au long cours et,</li> <li>- le risque d'interactions médicamenteuses (addition des effets indésirables notamment de dépression respiratoire) chez les patients déjà traités par un morphinique à visée antalgique (morphine, codéine, etc.),</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère que DROPIZAL (teinture d'opium) n'a pas de place dans la prise en charge des adultes ayant une diarrhée sévère en échec aux autres antidiarrhéiques (notamment le lopéramide).</p>
<b>Population cible</b>	Sans objet.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de la demande d'inscription de DROPIZAL 10 mg/mL, solution buvable en gouttes [teinture de Papaver somniferum L., succus siccus (opium brut)] sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM du « traitement symptomatique de la diarrhée sévère chez les adultes lorsque l'utilisation d'autres traitements antidiarrhéiques n'ont pas eu un effet suffisant ».

L'AMM avait été accordée en 2017 par le Danemark ainsi qu'en Finlande, Islande, Norvège, Suède et Royaume Uni sur la base d'une utilisation clinique bien établie. L'AMM a été obtenue en France le 3/01/2020 par procédure de reconnaissance mutuelle.

DROPIZAL contient comme opioïde fort la morphine, une goutte de solution buvable de la teinture d'opium<sup>1</sup> contient 0,5 mg de morphine (10 mg/mL). L'effet constipant est causé par l'inhibition du péristaltisme intestinal. Les alcaloïdes de l'opium (opioïdes et dérivés de l'isoquinoline) induisent constipation, euphorie, analgésie et sédation en fonction de la dose et du dérivé (Cf. RCP).

## 02 INDICATION

---

« Traitement symptomatique de la diarrhée sévère chez les adultes lorsque l'utilisation d'autres traitements antidiarrhéiques n'ont pas eu un effet suffisant. »

## 03 POSOLOGIE

---

« Dose de départ habituelle chez les adultes : 5 à 10 gouttes 2 à 3 fois par jour.

Chaque dose individuelle ne doit pas dépasser 1 mL et la dose journalière totale ne doit pas dépasser 6 mL. La posologie doit être individualisée afin d'utiliser la dose efficace la plus faible pendant la période de temps la plus courte possible tout en tenant compte de l'état général du patient, de son âge, de son poids et de ses antécédents médicaux.

**Le traitement doit être instauré et supervisé par un spécialiste, c.-à-d. un oncologue ou un gastro-entérologue.** Une prudence toute particulière est requise lors de la prescription de ce médicament en raison de sa teneur en morphine. La durée du traitement doit être aussi brève que possible.

- Patients âgés : la prudence est de rigueur et la dose initiale doit être réduite pour le traitement de patients âgés.
- Insuffisance hépatique : la morphine peut provoquer un coma lors d'insuffisance hépatique : éviter ou diminuer la dose.
- Insuffisance rénale : l'élimination est diminuée et ralentie lors d'insuffisance rénale : éviter ou diminuer la dose.

...

Un mL de liquide oral contient 1 mL de teinture de Papaver somniferum L., succus siccus (opium brut), ce qui correspond à 10 mg de morphine ; 1 goutte contient 50 mg de teinture d'opium, ce qui correspond à 0,5 mg (10 mg/mL) de morphine anhydre ; 1 mL = 20 gouttes. »

---

<sup>1</sup> Pour rappel, l'opium contient essentiellement de la morphine, mais aussi de la codéine, de la thébaïne, de la papavérine et de la noscapine.

## 04 BESOIN MEDICAL

---

La diarrhée peut être définie comme la survenue d'au moins trois selles molles ou liquide par jour ou en cas de modification du transit intestinal avec ou moins deux selles par jour supplémentaires. Des douleurs abdominales sont possibles. La diarrhée est dite aiguë quand elle évolue sur quelques heures ou jours, voire une ou deux semaines. Elle est dite chronique si elle se poursuit au-delà. Diarrhée aiguë : la déshydratation est une complication immédiate d'un épisode de diarrhée aiguë pouvant engager le pronostic vital chez les personnes âgées, immunodéprimés ou atteints d'une maladie grave (maladie cardiovasculaire, cancers ...), d'une maladie inflammatoire de l'intestin (MICI notamment la maladie de Crohn) et chez les femmes enceintes.

En France, chez l'adulte, les diarrhées aiguës sont généralement associées à une infection virale (rotavirus, adénovirus). Mais elles peuvent aussi être provoquées aussi par des infections bactériennes (salmonelles, Shigelles, staphylocoques dorés, Clostridium, Campylobacter et Escherichia coli pathogènes), il s'agit alors fréquemment de diarrhées bactériennes d'origine alimentaire.

Diarrhées chroniques : elles ont des causes multiples, rarement d'origine infectieuse. Parmi les causes possibles, on peut citer :

- de nombreux médicaments et certains aliments (caféine, alcool, polyols édulcorants) peuvent provoquer des diarrhées.
- divers troubles intestinaux : syndrome de l'intestin irritable, intolérance au gluten, au lactose (déficit en lactase), syndromes de malabsorption, maladies inflammatoires de l'intestin (Crohn, rectocolite hémorragique notamment), cancers colorectaux, suites de cholécystectomies (excès d'acides biliaires dans le côlon), colite microscopique.
- après une intervention chirurgicale, une irradiation, une ischémie ou en cas d'atteinte pancréatique.
- un dysfonctionnement hormonal (hyperthyroïdies, syndromes carcinoïdes) ou neurologique (neuropathies diabétiques) par accélération du transit intestinal.
- Notamment chez les patients immunodéprimés : infections intestinales bactériennes (Clostridium difficile, Aeromonas, Campylobacter), parasitaires (Gardia, amibes) ou fongiques.

### **Modalités de prise en charge d'une diarrhée sévère**

#### **En cas de diarrhée aiguë**

Les objectifs de la prise en charge sont la réduction de l'intensité de la diarrhée, la prévention et traitement de la déshydratation, la recherche de l'éventuel aliment en cause pour éviter la récidive et la contamination de proches et le traitement d'une affection spécifique. La déshydratation doit être systématiquement recherchée : sensation de soif, lipothymies, réduction de la diurèse, tachycardie, troubles de la vigilance, pli cutané persistant, perte de poids. En cas de signes cliniques de déshydratation, des solutions de réhydratation orales (SRO) doivent être utilisées. En cas de vomissements importants ou de perte de poids de plus de 10 %, la perfusion d'une solution saline isotonique est nécessaire.

Les antidiarrhéiques sont des traitements symptomatiques qui réduisent la fréquence des selles. Ils ne dispensent pas de mesures diététiques et d'une réhydratation lorsque celle-ci est nécessaire. Aucun antidiarrhéique n'a d'effet démontré pour prévenir la déshydratation. Une diarrhée aigüe avec déshydratation (cas de patients en EHPAD) ne doit pas être traitée par antidiarrhéique mais par réhydratation.

Dans de rares circonstances comme une diarrhée profuse de retour d'un pays à fort risque de « tourista » et en attente du résultat d'analyses bactériologiques (salmonelles) et parasitologiques (amibiase) un traitement antidiarrhéique peut être utile, soulageant le patient de sa diarrhée et des douleurs abdominales mais la limitation de prescription à un gastro-entérologue rendra la prescription difficile dans ce contexte (avis d'experts).

Le lopéramide, qui est le mieux évalué, est un dérivé opiacé dont l'effet principal est le ralentissement du transit. Sa posologie est variable selon les cas. Il est recommandé de diminuer ou cesser sa prise

dès que la diarrhée diminue afin d'éviter un surdosage pouvant mener à une constipation marquée. L'utilisation du lopéramide au cours des diarrhées de toxi-infection ou des diarrhées infectieuses invasives est discutée en raison du risque théorique de rétention de la toxine, voire de diffusion de l'infection. Il est contre-indiqué en cas de poussée aiguë de rectocolite hémorragique ou de forte fièvre. Le racécadotril est un traitement symptomatique de la diarrhée avec effet antisécrétoire intestinal, mais peu efficace. La diosmectite (argile) a une AMM dans le traitement de la diarrhée aiguë en complément des éventuelles mesures de réhydratation. Il s'agit d'un traitement d'appoint à utiliser dont le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.

### **En cas de diarrhée chronique ou récidivante**

Pour le médecin, la détermination de la cause de la diarrhée chronique est essentielle car permettant de mettre en route un traitement spécifique à l'étiologie.

La classification des diarrhées chroniques distingue :

- la **diarrhée motrice** dont les causes principales sont les troubles fonctionnels intestinaux, l'hyperthyroïdie et plus rarement les tumeurs carcinoïdes, les cancers médullaires de la thyroïde, les dysautonomies compliquant un diabète insulino-dépendant ancien et mal équilibré ou une amylose.
- la **diarrhée osmotique** survenant en cas de consommation importante de lactose ou de sucre-alcools, de prise de magnésium ou de laxatifs.
- la **diarrhée par malabsorption** dont la cause la plus fréquente est la maladie coeliaque, observée également dans la maladie de Crohn de l'intestin grêle, les entérites radiques, les résections étendues de l'intestin grêle, les entéropathies médicamenteuses, les pullulations microbiennes de l'intestin grêle.
- la **diarrhée sécrétoire** observée dans les colites (maladie de Crohn, colites microscopiques) les parasitoses chroniques (giardioses, cryptosporidioses)
- la **diarrhée exsudative** qui complique la plupart des entéropathies organiques (maladie de Crohn étendue, recto-colite hémorragique).

Une diarrhée chronique peut relever de plusieurs mécanismes. Le mécanisme peut également être inconnu ou imprécis comme dans le cas des diarrhées induites par les médicaments (plus de 700 impliqués et au total 7% des effets indésirables médicamenteux).

Vu le mécanisme d'action de l'opium, ce sont les diarrhées ayant une étiologie motrice exclusive ou partielle qui sont le plus susceptibles de relever du traitement par DROPIZAL.

Autre situations possibles

- en **cancérologie** : les causes de diarrhées sont variées. Les principales étiologies sont iatrogènes (traitements par chimio ou immunothérapie, séquelles de radiothérapie ou chirurgie). La chimiothérapie se complique fréquemment de diarrhée modérée mais récidivante au moment des cures. Le traitement préventif est essentiel avec réduction des doses ou changement de molécule en cas de nécessité. Les molécules pouvant entraîner des diarrhées sévères engageant le pronostic vital en cas de mauvaise prise en charge sont par exemple le 5-FU ou la capécitabine et l'irinotécan. En cas de diarrhée sévère sous irinotécan, outre la réhydratation, la FFCD (Fédération Française de Cancérologie Digestive) recommande la prescription de lopéramide 4 mg puis 2 mg toutes les 2 heures sans dépasser 48h. Dans les recommandations de l'AFSOS consacrées aux soins de support, la prise en charge spécifique de la diarrhée induite par chimiothérapie n'est pas traitée, le souci principal étant constitué par la prévention et le traitement des nausées et vomissements chimio-induits.
- certaines **tumeurs endocrines** comportent la diarrhée chronique dans leur tableau clinique, essentiellement les tumeurs carcinoïdes secrétant de la sérotonine ; ces tumeurs doivent faire l'objet d'un traitement spécifique (chirurgie, analogues de la somatostatine). La diarrhée des gastrinomes disparaît sous traitement par IPP.
- **maladies inflammatoires chroniques intestinales** : la diarrhée est en rapport avec un contrôle insuffisant de la maladie et nécessite surtout une adaptation du traitement

spécifique. La nécessité d'un recours à un antidiarrhéique devrait être rare sauf en cas de résection intestinale étendue ou de troubles fonctionnels après cicatrisation des lésions (avis d'experts).

- **syndrome de l'intestin irritable** avec prédominance de diarrhée (selon la classification de Rome IV des maladies fonctionnelles digestives) : un échec du lopéramide est rarement observé et le recours à un morphinique passant la barrière hématoencéphalique expose au risque de mésusage du fait des effets centraux de la morphine et du caractère chronique de la pathologie.

**Au total, dans le traitement symptomatique de la diarrhée sévère chez les adultes lorsque l'utilisation d'autres traitements antidiarrhéiques n'ont pas eu un effet suffisant, il existe un besoin médical non couvert dans de rares situations cliniques où les diarrhées sévères ne sont pas contrôlées par le lopéramide, principal antidiarrhéique efficace et ayant l'AMM actuellement.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de DROPIZAL 10 mg/mL, solution buvable en gouttes (teinture de Papaver somniferum L., succus siccus (opium brut)) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement symptomatique de la diarrhée sévère chez les adultes **lorsque l'utilisation d'autres traitements antidiarrhéiques n'ont pas eu un effet suffisant**. Donc, cette indication imprécise recouvre deux situations : réponse insuffisante ou échec aux autres traitements antidiarrhéiques.

### 05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de DROPIZAL (teinture d'opium) sont les thérapeutiques utilisées dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques chez l'adulte. Seul le lopéramide est indiqué à la fois dans les diarrhées aiguës et chroniques. Le racécadotril et la diosmectite sont indiqués en cas de diarrhée aiguë. L'efficacité de la diosmectite dans le traitement symptomatique de la diarrhée chronique chez l'adulte a été jugée insuffisante.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis		SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
IMODIUM 2 mg, gélule (lopéramide) Janssen-Cilag et ses génériques	Oui	Traitemen symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques. Le traitement ne dispense pas de mesures diététiques et d'une réhydratation si elle est nécessaire. L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées...).	RI Inscription	12/12/2018 13/08/1976	Modéré	Sans objet	Oui
TIORFAN 100 mg, gélule (racécadotril) Bioprojet Pharma et ses génériques	Non	Traitemen symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte	RI Inscription	22/06/2016 17/03/1993	Modéré	Sans objet	Oui
TIORFANOR 175 mg, comprimé pelliculé (racécadotril) Bioprojet Pharma et ses génériques	Non	Traitemen symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte.	RI Inscription	22/06/2016 20/02/2008	Modéré	Sans objet	Oui
SMECTA 3 g ORANGE- VANILLE, poudre pour suspension buvable en sachet (diосmectite) Ipsen Pharma	Non	- Traitement de la diarrhée aiguë chez l'enfant et le nourrisson en complément de la réhydratation orale et chez l'adulte. - Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections intestinales fonctionnelles chez l'adulte. - Traitement symptomatique de la diarrhée fonctionnelle chronique chez l'adulte.	RI Inscription	07/02/2018 30/03/1977	Modéré Faible Insuffisant	Sans objet	Oui
XERMELO 250 mg, comprimé pelliculé (télotristat) Ipsen Pharma	Non	- traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde en association avec un analogue de la somatostatine (ASS) chez l'adulte, en cas de contrôle insuffisant avec le traitement par ASS.	Inscription	23/01/2019	Faible	ASMR V En raison des incertitudes entourant l'intérêt clinique de XERMELO chez des patients « répondeurs », des données descriptives des motifs d'instauration, d'arrêt ou de maintien du traitement par XERMELO et de son impact sur le syndrome carcinoïde devront être recueillies pour l'ensemble des patients.	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

Les spécialités à base d'octréotide sont également utilisées hors AMM dans le traitement des diarrhées observées dans différents types de tumeurs et peuvent être recommandées [Benson et al 2004, Bossi et al 2018, Stein et al 2010] ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de DROPIZAL dans le cadre des diarrhées associées aux tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles. Le RCP précise que dans :

- **tumeurs carcinoides** : l'administration de SANDOSTATINE peut entraîner une amélioration des symptômes, notamment des «flush» et de la diarrhée.
- **VIPomes** : la caractéristique biologique de ces tumeurs est une surproduction de peptide intestinal vasoactif (VIP). Dans la plupart des cas, l'administration de SANDOSTATINE permet un soulagement de la diarrhée sécrétoire sévère qui caractérise cette affection, ce qui contribue à améliorer de façon importante la qualité de vie des patients. Cela s'accompagne d'une amélioration des troubles électrolytiques associés (notamment de l'hypokaliémie), ce qui permet de suspendre les apports hydro-électrolytiques par voies entérale et parentérale.
- **glucagonomes** : SANDOSTATINE permet une amélioration des diarrhées, ainsi qu'une prise de poids.
- **gastrinomes/syndrome de Zollinger-Ellison** : SANDOSTATINE peut aider à réduire davantage l'hypersécrétion d'acide gastrique et à soulager les symptômes, y compris la diarrhée, dans la mesure où elle permet de réduire les hypergastrinémies de certains patients.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

En cas de diarrhée aiguë, les solutés de réhydratation par voie orale contenant des électrolytes et du glucose constituent la base de la prise en charge de la diarrhée. En cas de déshydratations sévères, la voie intraveineuse est utilisée.

### ► Conclusion

En cas de diarrhées sévères insuffisamment contrôlées par les antidiarrhéiques actuellement disponibles, (lopéramide essentiellement), les comparateurs cliniquement pertinents de DROPIZAL 10 mg/mL, solution buvable en gouttes (teinture de Papaver somniferum L., succus siccus (opium brut)) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau et la réhydratation en cas de déshydratations.

En cas de diarrhées sévères non contrôlées par les antidiarrhéiques, il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Autriche	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Evaluation en cours	AMM
Danemark	Oui	A la demande
Espagne	Evaluation en cours	AMM
Finlande	<b>Non</b>	AMM
Islande	Oui	A la demande
Norvège	Oui	Patients oncologiques et à la demande
Suède	Oui	AMM
Suisse	<b>Non</b>	AMM
Portugal	<b>Non</b>	AMM

NB. Le laboratoire n'a pas d'AMM aux Etats-Unis.

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune étude clinique n'a été présentée par le laboratoire pour la spécialité DROPIZAL 10 mg/mL, solution buvable en gouttes (teinture de Papaver somniferum L., succus siccus (opium brut) dans l'indication de l'AMM.

### 07.1 Efficacité

Aucune étude clinique n'a été faite avec la spécialité DROPIZAL à base de teinture d'opium « chez l'adulte dans le traitement symptomatique de la diarrhée sévère lorsque le traitement antidiarrhéique n'a pas eu un effet suffisant », comme par exemple avec le lopéramide (IMODIUM et génériques). A noter que la notion d'effet « suffisant » n'est pas définie dans l'AMM. Le libellé d'indication ne fait pas non plus référence à la cause de la diarrhée sévère.

On ne dispose pas également de données cliniques d'efficacité concernant :

- l'efficacité de la teinture d'opium ou de la morphine en cas d'échec du lopéramide ;
- la quantité d'effet (degré d'efficacité) en fonction des situations cliniques mais on peut supposer que cette efficacité sera très différente selon qu'il s'agit d'une diarrhée motrice fonctionnelle ou d'une diarrhée au cours d'une maladie de Crohn colique en poussée (avis d'experts).

La teinture d'opium est un traitement ancien de la diarrhée, longtemps délivrée sans ordonnance par exemple sous forme d'élixir parégorique dont la première formulation datait de 1837. L'élixir parégorique, qui contenait 50 g de teinture d'opium benzoïque par dose unitaire soit 0,25 g d'opium, avec un goût anisé, a été retiré du marché en 2008. Aucune étude clinique n'est donc disponible. Selon le RCP, « l'utilisation de l'opium est bien établie pour le traitement de la diarrhée dans la pratique clinique. Aucune étude clinique établie n'est disponible. Les alcaloïdes de l'opium (opiacés et dérivés de l'isoquinoline) induisent une constipation, une euphorie, une analgésie et une sédation

dépendantes de la dose et du dérivé. Ces effets sont médiés par les récepteurs aux opiacés, largement distribués dans le système nerveux central, mais aussi localisés dans le canal déférent, l'articulation du genou, le tractus gastro-intestinal, le cœur et dans le système immunitaire. Les peptides opioïdes modifient la fonction gastro-intestinale (GI) par interaction avec les récepteurs des opiacés au niveau des circuits entériques qui contrôlent la motilité et la sécrétion. Les agonistes des récepteurs aux opiacés  $\mu$  inhibent la vidange gastrique, augmentent le tonus du muscle pylorique et induisent une activité de pression phasique du pylore et de la jonction duodéno-jéjunale, perturbe le complexe moteur migrant, retarde le délai de transit par le petit et le gros intestin et augmente la pression du sphincter anal au repos. Les opiacés atténuent aussi la sécrétion intestinale d'électrolytes et d'eau. Les récepteurs aux opiacés  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$  contribuent à l'inhibition des opiacés de l'activité musculaire de l'intestin. Le résultat de ces effets est l'induction d'une constipation. »

## 07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation clinique de l'effet de DROPIZAL (opium brut, teinture de Papaver somniferum L., succus siccus) sur la qualité de vie des patients adultes ayant une diarrhée sévère lorsque les autres traitements antidiarrhéiques ont eu un effet suffisant, n'a été faite.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

Bien que les effets indésirables des opioïdes en général soient connus, aucune étude clinique évaluant le profil de tolérance de la spécialité DROPIZAL à base de teinture d'opium n'a été conduite chez l'adulte dans « le traitement symptomatique de la diarrhée sévère chez les adultes lorsque l'utilisation d'autres traitements antidiarrhéiques n'ont pas eu un effet suffisant. »

### 7.3.2 Données issues de la littérature

#### Le laboratoire fait état des données suivantes :

Le profil de tolérance d'une teinture d'opium, Elixir Paregorico® a été étudié chez 28 volontaires sains<sup>2</sup>. Il s'agit d'un extrait liquide de papaver somniferum couramment utilisé au Brésil pour le traitement de la diarrhée. L'élixir contenait de la morphine (0,05%), de la papavérine (0,005%), de l'acide benzoïque, du camphre et de l'essence d'anis. Trois (3) mL d'extrait dilué dans 30 mL d'eau ont été administrés quatre fois par jour pendant dix jours à 28 sujets en bonne santé (14 hommes et 14 femmes) âgés de 18 à 50 ans. Les effets indésirables rapportés ont été les suivants : constipation (32%), somnolence (14,3%), céphalées modérées (25%), fièvre (3,5%) et flatulences (3,5%). Selon les investigateurs, la constipation et la somnolence étaient liées au traitement, mais les cas signalés de maux de tête, de fièvre et de flatulences peuvent être dus à d'autres causes. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé.

Les effets indésirables les plus courants des analgésiques opioïdes sont les nausées, les vomissements, la constipation, somnolence et confusion. La miction peut être altérée avec des spasmes urétiques et biliaires, ces derniers pouvant être associés à des altérations des valeurs des enzymes hépatiques. Les analgésiques opioïdes peuvent également avoir un effet anti-diurétique. Bouche sèche, étourdissements, transpiration, rougeur du visage, céphalées, vertiges, bradycardie, tachycardie, palpitations, hypotension orthostatique, hyperthermie, agitation, changement d'humeur, diminution de la libido ou de la puissance, des hallucinations et un myosis peuvent également survenir. Une augmentation de la pression intracrânienne peut survenir chez certains patients. A très fortes doses d'opioïdes, une dépression respiratoire et une hypotension accompagnée d'une insuffisance circulatoire et d'un coma qui s'aggrave peuvent survenir. Une rigidité musculaire a été rapportée après l'administration de doses élevées. La morphine et certains autres opioïdes ont un

<sup>2</sup> de Moraes M, Bezerra M, Bezerra F, de Moraes R, Cavalcanti P, Uchoa C, Lima F, Odorico de Moraes M. Safety evaluation of Elixir Paregorico in healthy volunteers: a phase I study. *Hum Exp Toxicol*. 2008;27(10):751-6.

effet de libération d'histamine lié à la dose, qui peut être en partie responsable de réactions telles que l'urticaire, le prurit, l'hypotension et les bouffées de chaleur<sup>3</sup>.

### 7.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Néant.

### 7.3.4 Données issues des PSUR

La spécialité DROPIZAL sous le nom de marque DROPIZOL est enregistrée dans 21 pays Européens par procédure décentralisée depuis 2017 (Islande, Royaume-Uni, Danemark, Finlande, Norvège, Suède) ou 2018 (Autriche, Irlande, Hongrie, Allemagne, Roumanie, Slovaquie, Belgique, République tchèque, Pays-Bas, Espagne, Portugal, Italie, Luxembourg et France) et par procédure nationale en Suisse depuis décembre 2019.

DROPIZAL est commercialisé dans les pays suivants : Danemark (05/2018), Norvège (04/2018), Suède (01/2018), Royaume Uni (06/2018), Autriche (04/02/2019), Allemagne (15/10/2018), Finlande (01/02/2018), Islande (04/05/2019).

Le Laboratoire ATNAHS A/S a également commercialisé la spécialité Opium « NMI », spécialité identique à la spécialité DROPIZAL, au Danemark du 01/10/1986 au 15/06/2020. Opium « NMI » est une solution buvable en goutte, renfermant 10 mg/mL de teinture d'opium, indiquée dans le traitement de la diarrhée.

Les trois derniers PBRER/PSUR rédigés par ATNAHS A/S couvrent les périodes du 15 aout 2017 au 30 septembre 2020. L'exposition cumulée a été calculée à partir des premières données de ventes du 26 septembre 2016 au Danemark jusqu'au 30 septembre 2020, date du dernier PSUR. Les données décrites dans ces PSUR prennent en compte les données de vente et de pharmacovigilance des 2 spécialités Opium « NMI » et DROPIZAL.

Les chiffres de ventes, ainsi qu'une estimation de la population exposée au niveau international sont présentés dans le tableau ci-dessous selon les périodes des PSUR/PBRER. Les unités vendues sont présentées en nombre de flacon de 10 mL sachant que les conditionnements disponibles selon les pays sont des boites de 1 flacon, 3 flacons, 4 flacons ou 10 flacons de 10 mL. Par ailleurs la quantité d'opium vendue est calculée sur la base de 1 mL de solution correspond à 100 mg d'opium/10 mg de morphine, soit 1 flacon correspond à 1 g d'opium. A titre d'information, la quantité vendue d'opium calculée en gramme a été calculée à partir du nombre de conditionnement vendus de 1, 3, 4 ou 10 flacons. Il a été multiplié ensuite par le nombre de flacon correspondant pour obtenir le nombre d'unités vendus par flacon unitaire soit la quantité d'opium correspondante sachant qu'un seul flacon de 10 ml équivaut à 1g d'opium. L'estimation de la dose moyenne journalière repose sur l'hypothèse suivante : chaque patient reçoit une dose standard de 20 gouttes par jour soit 0,1 g d'opium par jour (cf. RCP 4.2. Posologie et mode d'administration). Le nombre de jours de traitement a été calculé en multipliant la dose moyenne par la quantité d'opium vendu en gramme. Puis le nombre d'années-patient de traitement a été calculé en divisant le nombre de jours-patient par 365 jours soit 1 année.

---

<sup>3</sup> Martindale: The Complete Drug Reference [online]. Sweetman SC (ed), London: Pharmaceutical Press.Opioid analgesics <<https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/>> [Accessed on 19/11/2020b].

Tableau 1 : Exposition des patients au niveau international calculée à partir des données de ventes

Période du PSUR/PBRER	Produits	Nombre de conditionnement vendues (1x10 ml, 3x10 ml, 4x10ml ou 10x10ml)*	Quantité vendue d'opium* (g)	Posologie moyenne journalière	Nombre de jours-patient (PTD)	Nombre d'années-patient PTD)
15/08/2017 au 14/08/2018	Opium « NMI » + DROPIZOL	12 558	18 024	0.1 g	180 240	493.8
15/08/2018 au 30/09/2019	DROPIZOL	29 042	51 867	0.1 g	518 670	1 421
01/10/2019 au 30/09/2020	DROPIZOL	44 679	97 800	0.1 g	978 000	2 679
<b>Exposition cumulée (du 26/09/2016 au 30/09/2020)</b>	<b>Opium « NMI » + DROPIZOL</b>	<b>93 865</b>	<b>170 543</b>	<b>0.1 g</b>	<b>1 705 430</b>	<b>4 672.4</b>

\*soit nombre de flacon unitaire de 1x10 ml vendu

Ainsi du 26 septembre 2016 et au 30 septembre 2020, 170 543 flacons de 10 mL de teinture d'opium ont été vendus, soit une exposition de 1 705 430 jours de traitement et 4 672,4 années de traitement.

#### 7.3.4.1 Données issues de la période du 15/08/2017 au 14/08/2018

- Un cas d'overdose asymptomatique a été rapporté au cours de la période. Le patient n'a pas utilisé le compte-gouttes et a reçu une dose plus élevée (quantité non disponible). Aucun effet indésirable n'a été rapporté. Aucun cas d'abus, erreur médicamenteuse, mésusage n'a été rapporté. Durant la période couverte par ce PSUR (15 août 2017 au 14 août 2018), aucune action particulière n'a été prise pour des raisons de sécurité.
- En août 2016, la FDA avait décidé de rajouter un signal de sécurité concernant le risque de **dépression respiratoire, de coma et de décès, associé à l'utilisation combinée de certains opioïdes et benzodiazépines**.

#### 7.3.4.2 Données issues de la période du 15/08/2018 au 30/09/2019

- Durant cette période, 6 cas patients ont été enregistrés incluant 10 effets indésirables non graves. Dans 4 cas il s'agissait d'erreurs médicamenteuses ou de mésusage sans effet indésirable rapporté. Deux cas ont concerné un manque d'efficacité avec des effets indésirables non graves.
- A la demande du MHRA, le conditionnement de DROPIZOL au Royaume-Uni a été mis à jour afin d'inclure les mentions « **Peut causer une dépendance** » et « **Contient des opioïdes** ». Cette demande faisait suite à la recommandation du groupe de travail d'experts (GTE) sur la dépendance aux opioïdes et la toxicomanie, après examen des tendances d'utilisation des médicaments opioïdes. Lors de sa réunion du 18 avril 2019, la Commission a reçu un document proposant des avertissements d'étiquetage pour l'emballage de tous les médicaments opioïdes afin d'informer les patients du potentiel de dépendance associé à ces médicaments. ATNAHS A/S a soumis la variation dans ce sens le 8 juin 2019.

#### 7.3.4.3 Données issues de la période du 01/10/2019 au 30/09/2020

- Durant cette période, 5 cas patients ont été enregistrés incluant 12 effets indésirables non graves et 1 effet indésirable grave. Cet effet indésirable grave a été une perte de connaissance. Les autres effets indésirables non graves ont concernés des erreurs d'utilisation ou prescription dans 6 cas ou des problèmes de diminution de l'efficacité (1 cas) ou pas d'effet adverse (1 cas). Les erreurs médicamenteuses n'ont entraîné aucun effet indésirable. Aucun usage off-label n'a été rapporté. Durant la période couverte par ce PSUR (1<sup>er</sup> octobre 2019 au 30 septembre 2020).
- **Aucune étude clinique n'a été réalisée par ATNAHS A/S durant cette période. Néanmoins, ATNAHS A/S est un des sponsors d'une étude prospective non interventionnelle sur l'utilisation du traitement par des patients nouvellement traités**

**par DROPIZOL dans les conditions de la pratique quotidienne. L'étude est en cours depuis septembre 2019. Au cours de la période couverte par ce rapport, aucune information significative sur la sécurité n'a été collectée.**

Les modifications apportées dans le RCP au cours de cette période ont été :

- Une variation de type II (soumise le 18/10/2019) afin d'inclure la contre-indication d'utilisation pendant l'allaitement,
- Une variation de type II (soumise le 9/09/2020) afin de signaler le risque d'interaction possible lors de la co-administration de l'opium avec un traitement oral par inhibiteur P2Y12 antiplaquettaire. Cette variation est en cours d'évaluation.

### **7.3.5 Données issues du RCP**

Selon le RCP, « les effets indésirables rapportés pour les gouttes de DROPIZAL ont été relevés dans la littérature et au cours de l'expérience postmarketing concernant d'autres produits morphiniques.

DROPIZAL doit être utilisé avec prudence dans les situations et chez les patients suivants :

- personnes âgées ;
- maladie rénale chronique et/ou maladie hépatique ;
- hémorragie gastro-intestinale ; colique biliaire, lithiase biliaire, maladies du canal cholédoque
- alcoolisme ;
- traumatismes crâniens ou élévation de la pression intracrânienne ; niveau de conscience réduit ;
- troubles convulsifs ;
- insuffisance cardiaque secondaire à une maladie pulmonaire ;
- choc cardio-respiratoire ; hypotension avec hypovolémie ;
- insuffisance corticosurrénalienne ; hypothyroïdie ;
- pancréatite ;
- hyperplasie de la prostate et autres pathologies prédisposant à une rétention urinaire ;
- administration concomitante d'autres médicaments antidiarrhéiques ou antipéristaltiques, anticholinergiques, antihypertenseurs, avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase et dans les deux semaines qui suivent leur arrêt.

Le RCP précise également concernant l'utilisation de DROPIZAL :

- **d'éviter l'utilisation chez les adultes âgés ayant des antécédents de chutes ou de fractures, car une ataxie, une altération de la fonction psychomotrice, une syncope et d'autres chutes peuvent se produire.**
- **les antidiarrhéiques inhibiteurs du péristaltisme doivent être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'infection ou de maladies inflammatoires intestinales en raison du risque accru d'absorption de toxines et de développement d'un mégacôlon toxique et de perforation intestinale.**
- **l'administration répétée peut induire une dépendance et une tolérance et l'utilisation d'opium peut mener à une addiction vis-à-vis de cette substance.** Une prudence toute particulière est requise chez les personnes prédisposées à une addiction aux narcotiques et à l'alcool.

#### **Risque lié à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs, tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés**

L'utilisation concomitante de DROPIZAL et de médicaments sédatifs, tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés, peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. [...] Si la décision est prise de prescrire DROPIZAL conjointement à des médicaments sédatifs, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

### Traitement antiplaquettaire par inhibiteur du P2Y12 par voie orale

Une réduction de l'efficacité du traitement par inhibiteur P2Y12 a été observée, dès le premier jour de traitement concomitant par inhibiteur P2Y12 et morphine.

Les opiacés peuvent inhiber l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) ou hypothalamo-hypophysio-gonadique à plusieurs niveaux et leur effet est plus prononcé après une utilisation à long terme. Cette inhibition peut entraîner une insuffisance surrénalienne.

**Ce médicament contient 33 % de volume d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu'à 260 mg par dose, soit l'équivalent de 6,6 mL de bière ou 2,8 mL de vin. »**

### 7.3.6 Autres données

En France, deux spécialités à base de teinture d'opium étaient disponibles :

- la spécialité **Parégorique LAFRAN** renfermant 5 mg d'opium (poudre), 5 mg d'acide benzoïque, 5 mg d'essence d'anis et 2 mg de camphre, par comprimé a été commercialisée en 1922 ; cette spécialité avait pour indication : « proposé dans le traitement symptomatique des diarrhées » à la posologie de 1 à 4 comprimés par jour chez l'adulte. Le risque de dépendance physique et psychique en cas d'usage prolongée à fortes doses [Vidal 1985].
- la teinture d'opium benzoïque a été commercialisée en 1975 sous le nom **d'Elixir parégorique à 50% (50 g/100 g) LIPHA, solution buvable** [Vidal 1995] dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës non organiques chez l'adulte et l'enfant. La posologie était de 1 cuillère à café à 1 cuillère à soupe 2 fois par jour (Liste I, non remboursable).
- Le RCP précisait des deux spécialités indiquait le risque de colectasie en cas de rectocolite hémorragique (contre-indication).

Pour ces deux spécialités, les effets indésirables mentionnées étaient la constipation en cas d'usage prolongé ou de non-respect de la posologie. Ces deux spécialités ont été retirées du marché.

## 07.4 Résumé & discussion

A l'appui de la demande de remboursement de DROPIZAL (teinture d'opium) dans le traitement symptomatique de la diarrhée sévère chez les adultes lorsque l'utilisation d'autres traitements antidiarrhéiques n'ont pas eu un effet suffisant, aucune étude clinique d'efficacité ou de qualité de vie n'a été présentée. L'usage de la teinture d'opium dans le traitement de la diarrhée repose sur une utilisation ancienne bien établie. Les effets indésirables attendus sont ceux des opiacés, limités dans le cas présent par la dose faible de morphine recommandée soit au maximum 5 mg 3 fois par jour soit 15 mg/24h. Cette dose peut cependant être augmentée à 60 mg. Les effets les plus fréquents de la morphine sont les nausées/vomissements, la somnolence et la confusion. Le risque de dépression respiratoire semble majoré en cas d'utilisation combinée aux benzodiazépines. Il existe également un risque de dépendance si la prescription est renouvelée de façon prolongée. Ce mésusage était bien connu lorsque l'élixir parégorique était disponible.

### ► Discussion

Compte tenu de l'absence de données d'efficacité chez les patients adultes en échec aux autres antidiarrhéiques, des données de tolérance connue pour la teinture d'opium, il n'est pas attendu d'impact de DROPIZAL (teinture d'opium) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie. Le besoin thérapeutique n'est pas couvert en cas d'échec des traitements antidiarrhéiques disponibles (essentiellement à base de lopéramide). En conséquence, DROPIZAL (teinture d'opium) n'apporte pas de réponse au besoin médical mal ou non couvert chez ces patients.

## 07.5 Programme d'études

### 7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

ATNAHS A/S est un des promoteurs d'une étude prospective, observationnelle, non-interventionnelle, multicentrique destinée à évaluer l'utilisation et les résultats du traitement chez des patients nouvellement traités par DROPIZAL, dans les conditions réelles d'utilisation (étude CLARIFY). Cette étude a pour but :

- de caractériser les patients recevant la teinture d'opium DROPIZAL (démographie, cause de la diarrhée, antécédents médicaux et médicaments antérieurs / d'accompagnement),
- de décrire l'utilisation de la teinture d'opium DROPIZAL dans des conditions réelles (antécédents de traitement, tentatives antérieures de traitement de la diarrhée, antécédents de titration, posologie actuelle, durée de la dose stable, efficacité, sécurité).

L'étude vise à évaluer les caractéristiques des patients, les facteurs de risque et la qualité de vie, y compris les symptômes de la diarrhée. Cette étude d'utilisation doit se terminer en décembre 2020.

### 7.5.2 Dans d'autre(s) indication(s)

Non.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Les situations cliniques responsables de diarrhée sont très nombreuses et variées. Pour soulager des troubles fonctionnels intestinaux récurrents où la diarrhée prédomine, le lopéramide (IMODIUM) est prescrit comme ralentisseur du transit ; il n'a pas d'effet les douleurs abdominales.

**En cas de diarrhée aiguë sévère**, les antidiarrhéiques sont des traitements symptomatiques qui réduisent la fréquence des selles. Ils ne dispensent pas de mesures diététiques et d'une réhydratation si nécessaire. Aucun antidiarrhéique n'a d'effet démontré pour prévenir la déshydratation. Une diarrhée aigüe avec déshydratation (cas de patients en EHPAD) ne doit pas être traitée par antidiarrhéique mais par réhydratation. Dans de rares circonstances comme une diarrhée profuse de retour d'un pays à fort risque de « touristes » et en attente du résultat d'analyses bactériologiques (salmonelles) et parasitologiques (amibiase) un traitement antidiarrhéique peut être utile, soulageant le patient de sa diarrhée et des douleurs abdominales mais la limitation de prescription à un gastro-entérologue rendra la prescription difficile dans ce contexte (avis d'experts).

**En cas de diarrhée chronique**, la détermination de la cause est essentielle pour permettre de mettre en route un traitement spécifique de l'étiologie. Une diarrhée chronique peut relever de plusieurs mécanismes, ou être inconnu ou imprécis comme dans le cas de diarrhées induites par les médicaments (plus de 700 impliqués et au total 7% des effets indésirables médicamenteux).

Le lopéramide, qui est l'antidiarrhéique le mieux évalué, est un dérivé opiacé dont l'effet principal est le ralentissement du transit. Chez les patients en échec au lopéramide, lorsque la qualité de vie est très altérée du fait de selles nombreuses et abondantes, le besoin n'est pas couvert.

### Place de DROPIZAL dans la stratégie thérapeutique :

Considérant :

- l'absence de donnée clinique étayant l'efficacité et la tolérance de DROPIZAL (teinture d'opium) en particulier par rapport à un traitement anti-diarrhéique bien conduit,
- le risque de mésusage potentiel, notamment en cas de renouvellement de la prescription au long cours et,

- le risque d'interactions médicamenteuses (addition des effets indésirables notamment de dépression respiratoire) chez les patients déjà traités par un morphinique à visée antalgique (morphine, codéine etc.)

la Commission de la Transparence considère que DROPIZAL (teinture d'opium) n'a pas de place dans la prise en charge des adultes ayant une diarrhée sévère en échec aux autres antidiarrhéiques (notamment le lopéramide).

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

### 09.1 Service Médical Rendu

- Une diarrhée sévère altère la qualité de vie et peut engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- DROPIZAL 10 mg/mL, solution buvable en gouttes (teinture de Papaver somniferum L., succus siccus (opium brut)) est un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de DROPIZAL (teinture d'opium) dans le traitement de la diarrhée sévère de l'adulte non contrôlée par les autres antidiarrhéiques n'est pas établi. L'efficacité et la tolérance de la teinture d'opium n'ont pas été évaluées dans cette situation clinique ; un risque de mésusage est possible en cas de renouvellement de prescription (traitement au long cours), ainsi qu'un risque d'interactions médicamenteuses (addition des effets indésirables notamment de dépression respiratoire) chez les patients déjà traités par un morphinique à visée antalgique (morphine, codéine ...).
- Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse si la diarrhée sévère n'est pas contrôlée par le lopéramide (cf. paragraphe 05).
- La place de DROPIZAL (teinture d'opium) n'est pas établie dans la stratégie thérapeutique cf. paragraphe 08).

#### Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité d'une diarrhée sévère du fait des complications et de l'altération de la qualité de vie ainsi que de sa prévalence,
- du besoin médical mal ou non couvert en cas d'échec du traitement par lopéramide notamment,
- de la réponse non établie au besoin identifié mal ou non couvert, en l'absence de donnée clinique chez les patients en échec aux autres antidiarrhéiques ,
- de l'absence d'impact attendu sur le parcours de soins et/ou de vie en l'absence de données,
- du risque de dépendance conduisant à une addiction susceptible d'avoir un impact de santé publique négatif en cas de mésusage sachant que conformément au RCP, ce médicament doit être instauré par un oncologue ou un gastro-entérologue et que le régime de dispensation du médicament est celui des stupéfiants avec prescription sur ordonnance sécurisée, limitée à 28 jours pour chaque prescription,

DROPIZAL 10 mg/mL, solution buvable en gouttes (teinture d'opium) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. Un impact négatif sur la santé publique ne peut pas être exclu en cas d'utilisation prolongée (risque de dépendance).

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DROPIZAL 10 mg/mL, solution buvable en gouttes (teinture de Papaver somniferum L., succus siccus (opium brut)) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

## 09.3 Population cible

Sans objet.

# 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

# 011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 8 janvier 2021 Date d'examen : 19 mai 2021 Date d'adoption : 2 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>DROPIZAL 10 mg/mL, solution buvable en gouttes</u> Boite de 1 flacon de 10 ml en verre brun avec compte-gouttes et fermeture de sécurité enfant (CIP : 34009 301 953 6 9)
Demandeur	ATNAHS A/S (ex. PHARMANOVIA A/S)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure européenne de reconnaissance mutuelle) : 3 janvier 2020.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<b>Stupéfiants.</b> <b>Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée.</b> <b>Prescription limitée à 4 semaines.</b>
Code ATC	A07DA02

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire