

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 février 2013

DUPHALAC 10 g/15 ml, solution buvable en sachet

20 sachets-dose de 15 ml (CIP : 34009 329 244 0 0)

DUPHALAC 66,5 POUR CENT, solution buvable, flacon

flacon de 200 ml avec gobelet doseur (CIP : 34009 352 351 4 5)

Laboratoire ABBOTT PRODUCTS SAS

DCI	Lactulose
Code ATC (2012)	A06AD11 (LAXATIFS OSMOTIQUES)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	- « Traitement symptomatique de la constipation - Encéphalopathie hépatique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	DUPHALAC 66,5 POUR CENT AMM initiale: 22/03/1974, validée le 16/02/1995 DUPHALAC 10 g/15 ml : AMM initiale: 22/12/1986,
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet

Classement ATC	2012	
	A	Voies digestives et métabolisme
	A06	Laxatifs
	A06A	Laxatifs
	A06AD	Laxatifs osmotiques
	A06AD11	lactulose

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités DUPHALAC inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2007 (JO du 06/02/2009).

Lors de la précédente évaluation du 24 octobre 2007, la Commission a estimé que le SMR de DUPHALAC était modéré dans ses 2 indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « -Traitement symptomatique de la constipation.
- Encéphalopathie hépatique. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte les essais cliniques ou les méta-analyses pertinents, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées.

► Dans la constipation chronique, le laboratoire a fourni une méta-analyse Cochrane¹ qui a comparé l'efficacité de 2 principes actifs laxatifs osmotiques, le lactulose et le macrogol. Dix études et 868 patients ont été inclus. La différence entre les 2 groupes sur critère du nombre de selles par semaine a été de 0,65 (IC95% : 0,15-1,15) en faveur du macrogol. Cette différence est cependant peu importante sur le plan clinique.

► Dans l'encéphalopathie hépatique, le laboratoire a fourni une méta-analyse² qui a évalué l'efficacité du lactulose versus placebo dans l'encéphalopathie hépatique minime ou sub clinique (il s'agit de formes cliniques difficiles à diagnostiquer, caractérisées par des oublis, une irritabilité et une confusion modérée). Les résultats sur les 9 études incluses, comprenant 434 patients ont montré un plus faible risque de non amélioration des tests neuropsychiques après le traitement ; RR 0,52 (IC95% : [0,44-0,62]). Cependant, cette étude ne concerne que l'encéphalopathie hépatique minime ou subclinique.

Pour rappel, lors de la première évaluation de l'effet de DUPHALAC dans cette indication (avis du 24 octobre 2007), la Commission avait souligné le caractère limité des données cliniques disponibles relatives à DUPHALAC dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique. Cette méta-analyse renforce le niveau de preuve de l'intérêt de DUPHALAC dans cette indication, mais uniquement dans les formes minimales ou subcliniques.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 21/05/2006 au 31/05/2011).

► Aucune modification substantielle du RCP concernant les rubriques effets indésirables, mises et garde et précautions d'emploi ou contre-indications n'a été réalisée depuis l'avis précédant.

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

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2012), il a été observé 250 000 prescriptions de DUPHALAC : 68% pour DUPHALAC sachet et 32% pour DUPHALAC 66,5%. Dans 70% des cas, le motif de prescription était la constipation. Les autres cas correspondaient à des diagnostics variés. La posologie moyenne est de 2,1 unités de prise par jour et correspond aux posologies de l'AMM.

¹ Lee-Robichaud H. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011

² Luo M. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. Eur J gastroenterol Hepatol 2011 ; 23 :1250-57

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la constipation^{3, 4} et l'encéphalopathie hépatique^{5 6} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription suivant l'avis de la Commission du 24 octobre 2007, la place de DUPHALAC dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 24 octobre 2007 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

- ▶ La constipation ne présente pas habituellement de caractère de gravité.
- ▶ Les spécialités DUPHALAC sont des traitements symptomatiques.
- ▶ Le rapport efficacité /effet indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention en complément des mesures hygiéno-diététiques.

- ▶ L'encéphalopathie hépatique est un syndrome neuropsychiatrique sévère au cours de laquelle le pronostic vital peut être engagé.
- ▶ Les spécialités DUPHALAC sont des traitements symptomatiques.
- ▶ Le rapport efficacité effet /indésirable de ces spécialités est moyen du fait du caractère limité des données cliniques disponibles.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses n'ayant pas l'AMM dans cette indication.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DUPHALAC reste modéré dans le traitement symptomatique de la constipation et la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique.

³ ANSM, Guide Bien vous soigner « Constipation occasionnelle de l'adulte », Juin 2009. <http://ansm.sante.fr>

⁴ NICE - Constipation in children and young people. Diagnosis and management of idiopathic childhood constipation in primary and secondary care. Clinical guideline May 2010 - <http://www.nice.org.uk>

⁵ HAS - Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose. Argumentaire. Septembre 2007. <http://www.has-sante.fr>

⁶ Wakim-Fleming J. Hepatic encephalopathy : suspect it early in patients with cirrhosis. Cleveland clinic J Med 2011; 78: 597-605

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30%**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.