



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

23 mai 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2006 (JO du 08/05/2008)

#### LAMALINE, gélule

B/16 (CIP : 351 549-5)

#### LAMALINE, suppositoire

B/10 (CIP : 351 730-1)

#### Laboratoire ABBOTT PRODUCTS SAS

DCI	Paracétamol	<u>Gélule</u> 300 mg	<u>Suppositoire</u> 500 mg
	Poudre d'opium (gélule) ou Extrait sec d'opium (suppositoire) Caféine	titrée à 10% en morphine base anhydre : 10 mg 30 mg	titré à 20% en morphine base anhydre : 15 mg 50 mg
Code ATC (libellé)	Code ATC : N02BE51 (paracétamol en association)		
Conditions de Prescription et de Délivrance	Liste II		
AMM (procédure) et Rectificatif(s) majeur(s)	20 septembre 1999 (nationale)		
Motifs de demande/d'examen	<b>- Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux</b>  <b>- 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</b>		

## 01 Contexte

---

Suite à l'arrêt du Conseil d'état du 27 mai 2011, 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 par les spécialités s'étant vu reconnaître un SMR faible lors de leur dernière évaluation, si celle-ci était antérieure à la publication du décret n°2010-6 du 5 janvier 2011<sup>1</sup>.

En parallèle, le laboratoire a demandé le renouvellement d'inscription de ces spécialités sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Par ailleurs, le laboratoire a demandé l'inscription d'une nouvelle formulation de LAMALINE 500 mg/25 mg, gélule qui fait l'objet d'un avis séparé.

## 02 Indication thérapeutique (RCP)

---

« Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls »

## 03 Posologie (RCP)

---

### ► LAMALINE, gélule

« La posologie usuelle est de 3 à 5 gélules par jour, à raison de 1 à 2 gélules par prise, sans dépasser 10 gélules par jour.

Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures.

Insuffisance rénale: en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. »

### ► LAMALINE, suppositoire

« La posologie usuelle est de 1 suppositoire, 2 à 3 fois par jour, sans dépasser 6 suppositoires par jour.

Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures.

Insuffisance rénale: en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. »

## 04 Données de prescription et d'utilisation

---

### 04.1 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2011) :

- LAMALINE, gélule, a fait l'objet de 2 168 000 prescriptions. La posologie journalière moyenne était de 4,3 gélules et la durée moyenne de prescription de 28,2 jours. Les prescripteurs étaient des généralistes (94,2%) et des rhumatologues (5%). Plus d'un tiers des prescriptions ont concerné des sujets âgés de 65 ans et plus.

- LAMALINE, suppositoire a fait l'objet de 220 000 prescriptions. La posologie journalière moyenne était de 1,9 suppositoire et la durée moyenne de prescription de 31,5 jours. Les prescripteurs étaient des généralistes (76,6%), des gynécologues (15,8%) et des rhumatologues (6,1%).

Près de 45% des prescriptions de la forme suppositoire ont concerné des sujets âgés de 65 ans et plus.

---

<sup>1</sup>[http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo\\_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100106&numTexte=23&pageDebut=00338&pageFin=00338](http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100106&numTexte=23&pageDebut=00338&pageFin=00338)

## 04.2 Autres données d'utilisation

Selon le GERS, au CMA décembre 2011, il a été vendu 18 957 895 boîtes en ville (dont 14% de boîtes de suppositoires) et 5 839 640 unités à l'hôpital (dont 4% de suppositoires) (cf tableau).

Tableau : Données de vente de LAMALINE issues du GERS

	Ville (en boîtes)			Hôpital (en UCD)		
	2009	2010	2011	2009	2010	2011
LAMALINE gélule	11 303 324	12 589 876	16 387 656	3 487 888	4 864 480	5 591 920
LAMALINE suppositoire	2 772 643	2 663 324	2 570 239	293 760	286 080	247 720

## 05 Rappel des évaluations précédentes par la Commission de la transparence

### ► LAMALINE, gélule

#### Avis du 26 mars 2003 (Réévaluation du SMR)

« Caractère habituel de gravité des affections traitées

La douleur d'intensité modérée à intense peut constituer un handicap et se caractérise par une dégradation marquée de la qualité de vie

#### *Rapport efficacité / effets indésirables*

LAMALINE associe un antalgique périphérique faiblement dosé (le paracétamol), à un antalgique central morphinique (poudre d'opium) et à la caféine.

L'opium est un latex obtenu par l'incision de la coupe du « *Papaver somniferum* ». Il est constitué d'un mélange de morphine, de codéine, de thébaine et d'un assortiment variable d'autres alcaloïdes incluant la noscapine et la papavérine. L'opium agit moins rapidement que la morphine car il est absorbé plus lentement. L'action relaxante de la papavérine et de la noscapine sur le muscle intestinal le rend plus constipant que la morphine.

LAMALINE est un médicament pour lequel peu d'études sont disponibles, mais dont l'efficacité est bien établie en pratique.

Le risque d'accoutumance lors d'une utilisation prolongée conduit à un rapport efficacité / effets indésirables moyen.

#### *Place dans la stratégie thérapeutique*

Par rapport à d'autres associations contenant un morphinique, la composition de la poudre d'opium est mal définie et potentiellement variable.

Ce médicament peut être administré en deuxième intention, après échec d'un traitement par des antalgiques périphériques, ou dans des rares cas en première intention.

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

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

#### *Intérêt en termes de santé publique*

Le traitement de la douleur modérée à intense est une priorité de santé publique. Le rapport efficacité / effets indésirables moyen rend l'intérêt en santé publique de cette spécialité limité. »

« Le niveau de service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est faible. »

## ► LAMALINE, suppositoire

### Avis du 10 janvier 2001 (Réévaluation du SMR)

« *Caractère habituel de gravité de l'affection traitée :*

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

*Efficacité / Sécurité d'emploi de la spécialité :*

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique,  
Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité est modeste.

*Place dans la stratégie thérapeutique :*

Cette spécialité est un médicament de première ou de deuxième intention en fonction de l'intensité de la douleur.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

*Intérêt en termes de santé publique :*

Sans objet pour l'attribution du service médical rendu.

*Conclusion de la Commission de la Transparence :*

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : faible. »

## 06 Analyse des données disponibles

---

### 06.1 Nouvelles données cliniques d'efficacité disponibles

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique avec les formulations de LAMALINE, gélule et suppositoire concernées par ces demandes de renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables et de réévaluation du service médical rendu.

L'annexe II de l'AMM de la forme gélule mentionne dans la rubrique « Engagements du titulaire de l'AMM » : « le titulaire s'est engagé, par lettre en date du 20 janvier 1999, à fournir dans les deux ans, à compter de la date de notification du 20 septembre 1999 pour réévaluation du rapport efficacité – sécurité de la spécialité, des essais cliniques menés selon les exigences méthodologiques en vigueur, utilisant des critères d'efficacité reconnus. Le choix de la nouvelle formulation devra être justifié en termes d'efficacité et de sécurité ».

Une nouvelle formulation, LAMALINE 500 mg/25 mg, gélule (suppression de la caféine et augmentation des doses de paracétamol de 300 à 500 mg et d'opium de 10 à 25 mg), a obtenu une AMM nationale le 12/10/2010 dans une indication limitée au « Traitement symptomatique de la douleur aiguë d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 utilisés seuls ».

Une demande d'inscription a été déposée par le laboratoire pour cette nouvelle formulation pour la voie orale qui fait l'objet d'un avis séparé.

Aucune modification de composition n'a été entreprise à ce jour pour la forme suppositoire.

### 06.2 Nouvelles données de tolérance disponibles

Le laboratoire a fourni le rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR), couvrant la période du 1<sup>er</sup> mai 2006 au 31 juillet 2009. Ces données n'ont pas conduit à une modification du RCP.

Le quatrième PSUR couvrira la période du 1<sup>er</sup> août 2009 au 31 juillet 2012 et sera disponible le 30 septembre 2012.

### 06.3 Stratégie thérapeutique

Le choix d'un antalgique dépend de l'intensité de la douleur, de l'origine de la douleur et son caractère aigu ou chronique.

Une mise au point sur la prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses<sup>2</sup> a été réalisée par un groupe d'experts à la demande de l'AFSSAPS suite au retrait des associations dextropropoxyphène + paracétamol ± caféine (DXP/P ou DXP/P/C ; décision de la Commission Européenne du 14 juin 2010). Un arbre décisionnel prévoit en fonction du type de douleur (aiguë ou chronique) et de son intensité (légère à intense), une alternative thérapeutique pouvant inclure l'administration d'un opioïde faible<sup>3</sup>, dont la LAMALINE selon les cas.

Dans le cadre des douleurs aiguës nociceptives post-traumatiques, post-chirurgicales, en rhumatologie et en gynécologie, le paracétamol à dose optimale est préconisé pour les douleurs légères à modérées ; un anti-inflammatoire non stéroïdien en cure courte (en l'absence de contre-indication) ou un opioïde faible pour les douleurs modérées à intenses et un opioïde faible ou fort pour les douleurs très intenses, selon l'urgence à obtenir un soulagement et le contexte clinique.

Dans le cadre des douleurs aiguës d'origine dentaire, il est spécifié de se référer à la recommandation pour la pratique clinique « Prévention et traitement de la douleur postopératoire en chirurgie buccale »<sup>4</sup> dans laquelle il est recommandé de prescrire en première intention le paracétamol pour les douleurs faibles et un AINS ou un opioïde faible (tramadol ± paracétamol, codéine + paracétamol) pour les douleurs modérées à intenses. La spécialité LAMALINE n'est pas citée dans cette recommandation.

Dans le cadre des douleurs chroniques, avec composante nociceptive : les traitements proposés, lorsque la douleur était contrôlée avec 2 et 4 gélules par jour de DXP/P ou DXP/P/C, sont le paracétamol à dose optimale (dose minimale efficace) ou un traitement opioïde faible à dose faible avec une titration progressive en cas d'efficacité insuffisante. Lorsque la douleur était contrôlée avec une posologie supérieure à 4 gélules par jour de DXP/P ou DXP/P/C, le traitement consiste en un opioïde faible à dose moyenne, avec ou sans complément de paracétamol sans dépasser une dose totale de 3 ou 4 g de paracétamol par jour.

Les spécialités LAMALINE, gélule et suppositoire, indiquées dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls (paracétamol, AINS), ne doivent être utilisées qu'après une évaluation soigneuse du rapport efficacité/effets indésirables, suivant l'étiologie de la douleur et le profil du patient.

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie de LAMALINE, gélule et suppositoire doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient. Chez le sujet âgé et l'insuffisant respiratoire chronique, la posologie sera diminuée. Différents dosages sont disponibles, notamment en paracétamol (300 ou 500 mg) et en poudre ou extrait sec d'opium (10, 15 ou 25 mg).

L'attention des prescripteurs et des pharmaciens est attirée sur :

- le fait que les dosages du paracétamol et de la poudre d'opium ne sont pas proportionnels entre les deux formulations de gélule : le rapport opium/paracétamol de 0,03 (10/300) avec la gélule actuellement commercialisée est augmenté à 0,05 (25/500) avec la nouvelle formulation ;
- le risque de confusion entre les différents dosages disponibles, notamment en paracétamol (300 ou 500 mg) et en poudre ou extrait sec d'opium (10, 15 ou 25 mg) et, à savoir :
  - LAMALINE, gélule contenant 300 mg de paracétamol, 10 mg de poudre d'opium titrée à 10% et 30 mg de caféine ;
  - LAMALINE 500 mg/25 mg, gélule contenant 500 mg de paracétamol et 25 mg de poudre d'opium titrée à 10% ;

<sup>2</sup> Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à sévères - Mise au point - Actualisation mai 2011 - Afssaps - SFR - SFETD

<sup>3</sup> Antalgique de palier II selon l'échelle antalgique OMS dans le cadre de la douleur cancéreuse

<sup>4</sup> Prévention et traitement de la douleur postopératoire en chirurgie buccale, recommandations pour la pratique clinique, HAS, novembre 2005

- LAMALINE, suppositoire contenant 500 mg de paracétamol, 15 mg d'extrait sec d'opium titré à 20% et 50 mg de caféine ;
- le risque de dépassement de la dose journalière de paracétamol autorisée (4 g) et de pharmacodépendance lié à la poudre d'opium en cas de non-respect des posologies recommandées par le RCP. L'utilisation prolongée et à des doses supérieures à celles recommandées peut conduire à un état de pharmacodépendance.

#### Place de LAMALINE, gélule et suppositoire dans la stratégie thérapeutique

Les spécialités LAMALINE, gélule et suppositoire associant notamment du paracétamol à un opioïde faible, la poudre ou l'extrait sec d'opium, restent une option thérapeutique dans le cadre de la prise en charge de la douleur d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls.

## **07 Réévaluation du Service Médical Rendu**

---

Les douleurs d'intensité modérée à intense peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

Les spécialités LAMALINE, gélule et suppositoire entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables des spécialités LAMALINE, gélule et suppositoire est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première ou de deuxième intention selon l'origine et l'intensité de la douleur.

Les alternatives médicamenteuses (opioïdes faibles) sont moins nombreuses depuis le retrait d'AMM des spécialités à base de dextropropoxyphène.

**Le service médical rendu par LAMALINE, gélule et suppositoire est important.**

## **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.**

Afin d'éviter tout risque de confusion, la Commission demande au laboratoire que les conditionnements des différentes spécialités de LAMALINE soient aisément identifiables.

▸ Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

▸ Taux de remboursement : 65%

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