



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

23 mai 2012

**LAMALINE 500 mg/25 mg, gélule**  
**B/16 (CIP : 496 055.3)**

**Laboratoire ABBOTT PRODUCTS SAS**

Paracétamol : 500 mg

Poudre d'opium (titrée à 10% m/m en morphine base anhydre) : 25 mg

Code ATC (2011) : N02BE51 (paracétamol en association)

Liste II

Date de l'AMM (nationale) : 12/10/2010

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités d'une nouvelle formulation de la présentation sous forme de gélule (suppression de la caféine, augmentation des doses de paracétamol de 300 à 500 mg et d'opium de 10 à 25 mg et du rapport opium/paracétamol de 0,03 à 0,05)

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principes actifs

Paracétamol : 500 mg

Poudre d'opium (titrée à 10 % m/m en morphine base anhydre) : 25 mg

### 1.2. Indication

« 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 »

### 1.3. Posologie

« Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie de LAMALINE doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient.

La posologie usuelle est de 1 gélule, à renouveler si besoin au bout de 4 à 6 heures. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 4 gélules par jour.

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments associés. LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCEDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir RCP).

La poudre d'opium est titrée à 10 % de morphine ce qui correspond à 2,5 mg de morphine par gélule.

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

Les prises systématiques régulièrement réparties sur les 24 h permettent d'éviter les oscillations de la douleur.

Il n'existe pas de données d'efficacité et de sécurité au-delà de 10 jours de traitement (voir RCP).

Sujet âgé : la posologie sera diminuée, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

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.

Enfants et adolescents : ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 15 ans compte-tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité. »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2011)

N	Systeme nerveux
N02	Antalgiques
N02B	Autres antalgiques et antipyrétiques
N02BE	Anilides
N02BE51	Paracétamol en association, sauf aux psycholeptiques

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des deux autres présentations de LAMALINE actuellement commercialisées mais dont la formulation et l'indication sont différentes :

- LAMALINE, gélule (paracétamol 300 mg, poudre d'opium titrée à 10% (m/m) en morphine base anhydre 10 mg et caféine 30 mg) ;
- LAMALINE, suppositoire (paracétamol 500 mg, extrait sec d'opium titré à 20% (m/m) en morphine base anhydre 15 mg et caféine 50 mg).

Contrairement à LAMALINE 500 mg/25 mg, gélule (nouvelle formulation), ces deux spécialités disposent d'une AMM qui n'est pas limitée aux douleurs aiguës : « traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls ».

La Commission de la Transparence a estimé que leur SMR était important (avis du 23 mai 2012).

En dehors de ces spécialités, il n'existe pas d'autres spécialités contenant de la poudre d'opium indiquées dans le traitement de la douleur.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres antalgiques indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense inscrits sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. Leurs indications, non limitées à la douleur aiguë, ne sont pas superposables à celle de LAMALINE 500 mg/25 mg :

- les associations paracétamol-codéine (entre 600 et 300 mg de paracétamol / entre 50 et 20 mg de phosphate de codéine selon les spécialités)
- les associations paracétamol-tramadol (325 mg/37,5 mg)
- les spécialités à base de tramadol

et la spécialité à base de dihydrocodéine DICODIN LP 60 mg indiquée dans le traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité moyenne.

La Commission de la Transparence a estimé que leur service médical rendu était important.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Lors de l'octroi de l'AMM nationale de LAMALINE, gélule (sans belladone) en 1999, le titulaire de l'AMM s'était engagé à fournir des études cliniques, menées selon les exigences méthodologiques en vigueur et utilisant des critères d'efficacité reconnus, pour réévaluer le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité. Le titulaire de l'AMM s'était également engagé à justifier le choix de la nouvelle formulation en termes d'efficacité et de sécurité.

Un développement clinique a abouti à l'obtention d'une AMM nationale en octobre 2010 pour cette nouvelle formulation LAMALINE 500 mg/25 mg, gélule. Le laboratoire envisage de remplacer la formule actuellement commercialisée de LAMALINE, gélule par cette nouvelle formulation.

A l'appui de sa demande d'inscription de cette nouvelle formulation (suppression de la caféine, augmentation des doses de paracétamol et d'opium et du rapport opium/paracétamol de 0,03 à 0,05) concernant exclusivement la forme orale, le laboratoire a fourni un dossier clinique comportant 3 études :

- étude S118.3.005 de non-infériorité évaluant trois dosages de l'association fixe paracétamol/opium (500/10, 500/25 ou 500/50) versus paracétamol/codéine (500/30) pendant 10 jours dans la gonarthrose.
- étude S118.3.004 de non-infériorité évaluant deux associations fixes de paracétamol, opium et caféine (500/25/50 et 500/50/50) versus placebo et versus tramadol 100 mg après chirurgie dentaire, en une prise unique. Il s'agit de la seule étude réalisée dans un modèle de douleur aiguë mais la composition qualitative des 2 associations fixes à l'étude n'est pas identique à celle faisant l'objet du présent avis (qui ne contient plus de caféine).
- étude S118.1.002 croisée, randomisée, double aveugle chez 15 sujets volontaires sains, en prise unique, réalisée pour répondre à la question, posée par l'AFSSAPS, de l'intérêt de la caféine dans la formulation de LAMALINE. Sur la base de cette étude, le laboratoire a décidé de retirer la caféine de sa formulation en raison de l'absence d'effets psychométriques (sur l'attention et la vigilance) à la dose de 50 mg et d'interaction pharmacocinétique de la caféine sur le paracétamol. S'agissant d'une étude de phase I réalisée chez le volontaire sain ce qui ne permet pas d'évaluer l'intérêt clinique de la nouvelle formulation, elle ne sera pas décrite dans cet avis.

#### 3.1. Efficacité

Etude S118.3.005 (France, décembre 2005 à juin 2007, non publiée)

Etude contrôlée, randomisée, en double aveugle, ayant pour objectif d'identifier la plus faible dose de poudre d'opium qui, associée à 500 mg de paracétamol, permettrait d'obtenir une efficacité antalgique non-inférieure à celle de DAFALGAN CODEINE chez des patients ayant une gonarthrose douloureuse et traités pendant une période de 10 jours.

Note : selon la recommandation de l'EMA sur le traitement de la douleur nociceptive<sup>1</sup>, la gonarthrose correspond à un modèle de douleur chronique d'intensité légère à modérée et l'évaluation doit être réalisée pendant une durée supérieure ou égale à 3 mois.

Principaux critères d'inclusion :

- patients ayant un âge compris entre 40 et 85 ans,
- ayant une gonarthrose (uni- ou bilatérale) depuis au moins 6 mois, cliniquement documentée (restriction et/ou douleur à la flexion maximale et/ou à l'extension) et de grade radiologique I, II ou III selon la classification de Kellgren-Lawrence<sup>2</sup> évalué dans les 12 derniers mois.

<sup>1</sup> Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain, EMA, 2002

<sup>2</sup> Le score de Kellgren et Lawrence est un index composite prenant en compte à la fois les ostéophytes et le pincement de l'interligne articulaire. Cette classification comporte 4 classes : arthrose douteuse, minimale, certaine, évoluée. La définition des 4 stades dans le protocole était la suivante :

- intensité de la douleur  $\geq 40$  mm sur l'échelle visuelle analogique (EVA),
- indice algofonctionnel de Lequesne<sup>3</sup>  $\geq 4$  et  $< 12$ .

Principaux critères de non inclusion :

- prise d'AINS au cours des 15 jours précédents,
- arthroscopie dans les 6 mois précédents,
- injection intra-articulaire de corticoïdes ou d'acide hyaluronique dans les 3 mois précédents,
- insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Traitement : les patients ont été randomisés (1 :1 :1 :1) en 4 groupes pour recevoir pendant 10 jours :

- l'un des trois différents dosages de LAMALINE nouvelle formulation :
  - LAMALINE 500 mg/10 mg : 500 mg de paracétamol + 10 mg de poudre d'opium
  - LAMALINE 500 mg/25 mg : 500 mg de paracétamol + 25 mg de poudre d'opium
  - LAMALINE 500 mg/50 mg : 500 mg de paracétamol + 50 mg de poudre d'opium
- ou du DAFALGAN CODEINE : paracétamol 500 mg + codéine 30 mg

Les traitements étaient administrés en trois prises par jour avec un intervalle d'au moins 4 heures entre les prises et la possibilité d'une quatrième prise de secours en cas de douleur nocturne.

Critère principal : réduction de l'intensité de la douleur articulaire évaluée, à l'aide d'une EVA, par le patient en présence de l'investigateur, entre la visite d'inclusion à J1 et la visite de fin d'étude à J11.

La marge de non-infériorité avait été fixée à 5 mm sur l'EVA. L'hypothèse avait été faite que la non-infériorité serait acceptée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de la moyenne des moindres carrés (MC) entre les deux traitements (LAMALINE - DAFALGAN CODEINE) était inférieure à 5 mm.

Note : le protocole de l'étude prévoyait un recalcul du nombre de sujets nécessaires au vu de la dispersion des résultats des 133 premiers patients ayant terminé l'étude. A la suite de cette analyse intermédiaire, le nombre de sujets nécessaires, initialement calculé à 473, a été recalculé à 1 119 patients.

Critère secondaire, notamment : variation de l'indice de Lequesne

Résultats :

Un total de 1141 patients ayant une gonarthrose douloureuse (intensité de la douleur  $\geq 40$  mm sur l'EVA et indice algofonctionnel de Lequesne  $\geq 4$  et  $< 12$ ) a été randomisé. Les patients avaient en moyenne 67 ans, l'intensité de la douleur était de 58,7 mm sur l'EVA, l'indice de Lequesne moyen de 9,27. La posologie moyenne a été de 3,6 gélules par jour. La gonarthrose était de grade I dans 43% des cas, de grade II dans 34% des cas et de grade III dans 23% des cas.

La population ITT modifiée (ITTm) a été définie comme les patients randomisés ayant pris au moins une dose de traitement et ayant eu au moins une évaluation d'efficacité après la prise du traitement (N=1124 soit 98% de la population randomisée).

---

Stade I : léger pincement de l'interligne articulaire, inférieur à 50%, ostéophytose minime

Stade II : pincement net de l'interligne articulaire d'environ 50%, ostéophytose évidente, légère ostéosclérose

Stade III : pincement marqué de l'interligne articulaire supérieur à 50%, ostéophytose importante, tissu osseux périarticulaire scléreux avec déformation débutante des extrémités osseuses.

Stade IV : pincement très évolué de l'interligne articulaire (pincement supérieur à 75%), ostéophytose importante, tissu adipeux périarticulaire très scléreux et géodique, déformations des extrémités osseuses.

<sup>3</sup> L'indice algofonctionnel de Lequesne, exprimé par la somme des scores relatifs à la douleur, la marche maximale et la difficulté dans la vie quotidienne, permet d'évaluer le handicap fonctionnel et de juger l'évolution et la gêne ressentie par le patient. Il est coté de 0 (meilleur état fonctionnel) à 24.

La diminution moyenne de l'intensité de la douleur par rapport à la valeur initiale a été de - 19,1 mm dans le groupe LAMALINE 500 mg/10 mg, -25,5 mm dans le groupe LAMALINE 500 mg/25 mg, -24,9 mm dans le groupe LAMALINE 500 mg/50 mg et -22 mm dans le groupe DAFALGAN CODEINE (ITTm).

Les résultats de l'analyse effectuée per protocole (N=875 soit 77% de la population randomisée) vont dans le même sens que ceux de l'analyse ITTm : la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence des moyennes des moindres carrés étant inférieure à 5 mm, la non-infériorité de LAMALINE 500 mg/25 mg et de LAMALINE 500 mg/50 mg a été démontrée par rapport à DAFALGAN CODEINE (cf. tableau 1). L'absence de bras placebo ne permet pas de s'assurer de la validité interne de l'étude.

La non-infériorité de la formulation contenant 10 mg de poudre d'opium par rapport à DAFALGAN CODEINE n'a pas été démontrée.

Tableau 1. Comparaison de la différence d'intensité de la douleur (EVA) à J11 par rapport à J1 entre LAMALINE 500 mg/10 mg, LAMALINE 500 mg/25 mg, LAMALINE 500 mg/50 mg et DAFALGAN CODEINE (ITTm et PP)

Population d'analyse	N	Moyenne des MC entre J0 et J10 (ET)	Différence des moyennes des MC par rapport à DAFALGAN CODEINE	IC 95%
<b>ITTm</b>				
LAMALINE 500 mg/10 mg	187	- 19,47 (1,49)	- 4,73	- ∞ ; 7,74
<b>LAMALINE 500 mg/25 mg</b>	282	-25,85 (1,21)	- 1,58	- ∞ ; 1,50
LAMALINE 500 mg/50 mg	281	- 24,72 (1,21)	- 0,45	- ∞ ; 2,63
DAFALGAN CODEINE	373	- 24,27 (1,05)	/	/
<b>PP</b>				
LAMALINE 500 mg/10 mg	157	- 19,62 (1,62)	- 4,99	- ∞ ; 8,30
<b>LAMALINE 500 mg/25 mg</b>	221	- 26,37 (1,35)	- 1,61	- ∞ ; 1,83
LAMALINE 500 mg/50 mg	202	- 26,04 (1,41)	- 1,27	- ∞ ; 2,26
DAFALGAN CODEINE	295	- 24,77 (1,17)	/	/

La diminution de l'indice algofonctionnel de Lequesne par rapport à la valeur initiale (critère secondaire) a été similaire dans les quatre groupes de traitement (cf. tableau 2).

Tableau 2. Indice algofonctionnel de Lequesne (ITTm)

	LAMALINE 500 mg/10 mg	<b>LAMALINE 500 mg/25 mg</b>	LAMALINE 500 mg/50 mg	DAFALGAN CODEINE
N	186	<b>281</b>	280	371
Moyenne (ET)	- 2,01 (2,53)	<b>- 2,30 (2,44)</b>	- 2, 22 (2,49)	- 1,97 (2,51)

En conclusion, la non-infériorité de deux des trois dosages de LAMALINE associant paracétamol 500 mg et poudre d'opium 25 ou 50 mg a été démontrée par rapport à l'association paracétamol 500 mg et codéine 30 mg en termes d'efficacité antalgique dans la gonarthrose pendant une période de 10 jours. En conséquence, la formulation LAMALINE 500 mg/25 mg contenant la plus faible dose d'opium (25 mg) a été celle retenue.

Etude S118.3.004<sup>4</sup> (France février 2001 à janvier 2002)

La formulation de l'association fixe paracétamol 500 mg, caféine 50 mg, poudre d'opium 25 ou 50 mg évaluée dans cette étude ne correspond pas à la composition qualitative de la nouvelle formulation (qui ne contient plus de caféine) faisant l'objet du présent avis.

En l'absence d'étude réalisée avec la nouvelle formulation de LAMALINE 500 mg/25 mg dans un modèle de douleur aiguë, cette étude est décrite ci-après.

Cette étude contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, avait pour objectif de démontrer la non-infériorité de deux associations paracétamol, caféine, poudre d'opium par rapport au chlorhydrate de tramadol dans un modèle de douleur dentaire.

Au total, 232 patients âgés de 15 à 60 ans, ont été randomisés pour bénéficier suivant un protocole d'intervention standardisé de l'extraction chirurgicale sous anesthésie locale de deux molaires, en ambulatoire. Les patients recevaient dès la cotation d'une douleur postopératoire  $\geq 40$  mm sur l'EVA, l'un des traitements à l'étude soit :

- paracétamol 500 mg / poudre d'opium 25 mg / caféine 50 mg (1 gélule en prise unique) ; n=56
- paracétamol 500 mg / poudre d'opium 50 mg / caféine 50 mg (1 gélule en prise unique) ; n=58
- chlorhydrate de tramadol (2 gélules de 50 mg en prise unique soit la posologie d'attaque recommandée par l'AMM dans le cadre des douleurs aiguës, la posologie maximale étant de 400 mg/24h) ; n=59
- placebo ; n=59

La prise d'un antalgique de secours (ibuprofène 200 mg) était autorisée dès la 30<sup>ème</sup> minute en cas de douleur sévère (EVA  $\geq 60$  mm) à la posologie initiale de 400 mg puis 200 mg toutes les 4 heures pendant 48 heures si nécessaire.

Le critère principal d'efficacité a été la somme des différences d'intensité de la douleur (SPID 0–3 h) entre le moment de la prise du traitement (T0) et celles notées chaque demi-heure, pendant 3 heures.

La non-infériorité était acceptée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence des moyennes ajustées entre les traitements était inférieure à 60 mm (correspondant en moyenne à une différence de 10 mm pour chacune des 6 évaluations effectuées pendant les 3 premières heures).

Les patients inclus avaient en moyenne 23,2 ans, l'intensité de la douleur était de 48,2 mm sur l'EVA. L'intensité de la douleur était comparable entre les 4 groupes de traitement.

La validité interne de l'étude a été vérifiée : la supériorité de chacun des traitements actifs par rapport au placebo a été démontrée. La non-infériorité de chacune des associations paracétamol/caféine/poudre d'opium au tramadol seul a été démontrée en termes d'efficacité sur l'intensité de la douleur dans les 3 heures suivant l'administration du traitement de l'étude.

En termes de tolérance, dix patients ont eu au moins un événement indésirable imputé au traitement à l'étude, dont 7 patients traités par tramadol et 3 traités par paracétamol 500 mg / poudre d'opium 50 mg / caféine 50 mg. Les événements indésirables imputés étaient attendus pour le tramadol (nausées, somnolence, vomissement) et pour l'association paracétamol 500 mg / poudre d'opium 50 mg / caféine 50 mg (endormissement, somnolence, nausées).

---

<sup>4</sup> Borel et al. Traitement de la douleur après avulsion dentaire : essai clinique randomisé en double aveugle comparant deux formulations de paracétamol, caféine et poudre d'opium versus tramadol et placebo. La Presse Médicale 2010, 39: e103–e111

### 3.2. Tolérance

Les données de tolérance de la nouvelle formulation de LAMALINE associant 500 mg de paracétamol à 25 mg de poudre d'opium (objet du présent avis) sont issues de l'étude S118 3 005. Un total de 789 patients a été traité par paracétamol/opium pendant 10 jours dont 286 par LAMALINE 500 mg/25 mg.

Le pourcentage d'arrêts prématurés de traitement a été plus élevé chez les patients traités par l'association paracétamol/poudre d'opium 500 mg/50 mg (21,3%) et 500 mg/25 mg (nouvelle formulation retenue par l'AMM, 16,3%) que chez ceux traités par DAFALGAN CODEINE (13,3%), principalement en raison de la survenue d'événements indésirables (cf. tableau 3). Les arrêts de traitement pour effets indésirables ont été observés chez 9,1% des patients traités avec LAMALINE 500 mg/25 mg et chez 7,4% de ceux traités avec DAFALGAN CODEINE.

Tableau 3. Arrêts de traitements

	LAMALINE 500 mg/10 mg	<b>LAMALINE 500 mg/25 mg</b>	LAMALINE 500 mg/50 mg	DAFALGAN CODEINE
Patients randomisés (N)	190	288	286	377
Motifs d'arrêts prématurés n (%)	17 (8,9)	<b>47 (16,3)</b>	61 (21,3)	50 (13,3)
• Événement indésirable	7 (3,7)	26 (9,0)	43 (15)	28 (7,4)
• Inefficacité	0 (0,0)	2 (0,7)	1 (0,3)	2 (0,5)
• Perdus de vue	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
• Retrait du consentement	1 (0,5)	3 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,3)
• Violation de protocole	8 (4,2)	16 (5,6)	16 (5,6)	19 (5,0)

Le pourcentage de patients ayant eu des effets indésirables a été de 26,6% avec LAMALINE 500 mg/25 mg et de 23,4% avec DAFALGAN CODEINE. Les événements indésirables les plus fréquents ont été gastro-intestinaux (dyspepsie, épigastralgie, constipation, nausées, vomissements, sécheresse buccale) : 19,2% avec LAMALINE 500 mg/25 mg et 17,3% avec DAFALGAN CODEINE et des affections du système nerveux central (asthénie, somnolence, malaise) : 10,1% avec LAMALINE 500 mg/25 mg et de 8,8% avec DAFALGAN CODEINE.

Compte tenu notamment de l'augmentation de la dose de poudre d'opium par gélule (de 10 à 25 mg) et du rapport opium/paracétamol passant de 0,03 à 0,05 avec la nouvelle formulation, un plan de gestion des risques (PGR) est prévu. Les risques importants potentiels de la nouvelle formulation LAMALINE 500 mg/25 mg, gélule qui seront particulièrement surveillés sont l'hépatotoxicité, le risque de pharmacodépendance et de mésusage (surdosage et confusion avec la présentation actuellement commercialisée) ainsi que la tolérance à long terme.

Ce PGR (en cours de validation par l'ANSM) prévoit également la mise en place de mesures de minimisation des risques comprenant :

- une étude de pharmaco-épidémiologie afin de connaître les modalités d'utilisation en conditions réelles de prescription et d'utilisation, les caractéristiques des patients traités. L'indication de la nouvelle formulation étant restreinte aux douleurs aiguës (en l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme), l'ANSM anticipe une utilisation potentielle en dehors de cette indication validée et souhaite l'évaluer.
- une lettre destinée aux professionnels de santé afin de les informer des modifications de composition (augmentation du dosage des deux principes actifs), des indications, de la posologie et de l'augmentation potentielle du risque de pharmacodépendance.

Un rapport de pharmacovigilance et de pharmacodépendance (population traitée, posologie utilisée et taux d'exposition) doit être adressé à l'ANSM tous les 6 mois.

### 3.3. Autres données

LAMALINE 500 mg/25 mg ne dispose pas d'AMM à l'étranger ; les formulations actuellement disponibles LAMALINE, gélule et suppositoire ont une AMM en dehors de la France uniquement dans un pays : Madagascar et la forme suppositoire est également enregistrée en Tunisie.

### 3.4. Conclusion

Le présent avis concerne la demande d'inscription d'une nouvelle formulation de LAMALINE 500 mg/25 mg, gélule (suppression de la caféine, augmentation des doses de paracétamol de 300 à 500 mg et d'opium de 10 à 25 mg et du rapport opium/paracétamol de 0,03 à 0,05).

LAMALINE 500 mg/25 mg a été comparé pendant 10 jours au DAFALGAN CODEINE (500 mg paracétamol/30 mg de codéine) dans une étude de non-infériorité (seuil fixé à 5 mm) randomisée, en double aveugle chez 1141 patients ayant une gonarthrose douloureuse (EVA  $\geq$  40 mm et Lequesne  $\geq$  4 et  $<$  12). La posologie moyenne a été de 3,6 gélules par jour. La non-infériorité en termes d'efficacité antalgique de LAMALINE 500 mg/25 mg par rapport à DAFALGAN CODEINE a été démontrée. L'absence de bras placebo ne permet pas de s'assurer de la validité interne de l'étude.

Avec LAMALINE 500 mg/25 mg par rapport à DAFALGAN CODEINE 500 mg/30 mg, les arrêts de traitement pour effets indésirables ont été de 9,1% versus 7,4%, le pourcentage de patients avec effets indésirables liés au traitement a été de 26,6% versus 23,4%, les événements indésirables gastro-intestinaux (dyspepsie, épigastralgie, constipation, nausées, vomissements, sécheresse buccale) ont été de 19,2% versus 17,3% et ceux du système nerveux central (asthénie, somnolence, malaise) de 10,1% versus 8,8%.

Par ailleurs, une association fixe paracétamol 500 mg/poudre d'opium 25 ou 50 mg/caféine 50 mg (dont la composition ne correspond pas à celle de la nouvelle formulation qui ne contient plus de caféine) a été comparé au tramadol 100 mg, en prise unique, dans une étude de non-infériorité réalisée dans un modèle de douleur aiguë liée à une extraction de molaires chez 232 patients. La non-infériorité en termes d'efficacité sur l'intensité de la douleur dans les 3 heures suivant la prise de chacune des associations paracétamol/caféine/poudre d'opium par rapport au tramadol a été démontrée.

Aucune étude clinique ayant évalué l'intérêt de l'association de la poudre d'opium au paracétamol par rapport à l'utilisation du paracétamol seul ou d'un AINS seul n'a été fournie.

Par rapport aux autres présentations de LAMALINE actuellement commercialisées sous forme de gélule et de suppositoire, cette nouvelle formulation de LAMALINE 500 mg/25 mg, gélule a une AMM plus restreinte, limitée à la douleur aiguë, à savoir le « Traitement symptomatique de la douleur aiguë d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 (paracétamol et AINS) utilisés seuls ».

Cette indication a été limitée à la douleur aiguë et n'a pas été validée dans la douleur chronique en dépit de son évaluation dans la douleur chronique (gonarthrose) en l'absence de données d'efficacité et de tolérance au delà de 10 jours d'utilisation.

La mise à disposition de cette association fixe (augmentation du dosage des deux principes actifs et du rapport opium/paracétamol) exposant notamment à un risque de dépendance, de surdosage et de confusion avec la présentation actuellement commercialisée, un PGR prévoit la mise en place de mesures de minimisation des risques comprenant une lettre destinée aux professionnels de santé et une étude pharmaco-épidémiologie.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

La douleur aiguë d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls (paracétamol et AINS) peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans la douleur aiguë est important. Le rapport efficacité/effets indésirables à long terme reste à être déterminé.

LAMALINE 500 mg/25 mg, gélule entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de la douleur aiguë d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.

#### Intérêt en termes de santé publique

En termes de santé publique, le fardeau induit par les douleurs modérées à sévères est difficilement quantifiable mais peut être considéré comme modéré, dans la mesure où ces douleurs sont fréquentes et peuvent entraîner un retentissement sur la qualité de vie des patients.

L'amélioration de la prise en charge de la douleur est un besoin de santé publique qui est inscrit parmi les objectifs du GTNDO\*. Toutefois, ce besoin est déjà en partie couvert par les antalgiques existants.

De plus, compte tenu des alternatives disponibles, au vu des effets indésirables relevés, aucun impact de LAMALINE 500 mg/25 mg, gélule n'est attendu en termes de morbidité et de qualité de vie.

En conclusion, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité LAMALINE 500 mg/25 mg, gélule.

Cette spécialité est un médicament 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.

En conséquence, le service médical rendu par cette spécialité, LAMALINE 500 mg/25 mg, gélule, est important.

## 4.2. Amélioration du service médical rendu

Au vu des résultats des études de non-infériorité, LAMALINE 500 mg/25 mg, gélule n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres opioïdes faibles dans le cadre de la prise en charge de la douleur aiguë d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls.

## 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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

Une mise au point sur la prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses<sup>5</sup> a été réalisée par un groupe d'experts à la demande de l'AFSSAPS suite au retrait des associations paracétamol + dextropropoxyphène ± caféine (décision de la Commission Européenne du 14 juin 2010).

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<sup>6</sup> 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>7</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.

La prescription de LAMALINE 500mg/25 mg, gélule n'est envisageable, selon l'AMM, que chez les patients souffrant d'une douleur aiguë. En l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme, l'expérience clinique étant limitée à 10 jours, l'indication de LAMALINE 500mg/25 mg est limitée au traitement de courte durée. Cette spécialité ne doit être utilisée 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 500 mg/25 mg, gélule 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.

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 ;

<sup>5</sup> Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à sévères - Mise au point - Actualisation mai 2011 - Afssaps - SFR - SFETD

<sup>6</sup> Antalgique de palier II selon l'échelle antalgique OMS dans le cadre de la douleur cancéreuse

<sup>7</sup> Prévention et traitement de la douleur postopératoire en chirurgie buccale, recommandations pour la pratique clinique, HAS, novembre 2005

- le risque de confusion entre les différents dosages disponibles, notamment en paracétamol (300 ou 500 mg) et en poudre 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% ;
  - 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 500 mg/ 25 mg dans la stratégie thérapeutique

La nouvelle formulation de LAMALINE 500 mg/25 mg, gélule associant du paracétamol 500 mg à un opioïde faible, la poudre d'opium 25 mg, constitue une option thérapeutique supplémentaire dans le cadre de la prise en charge de la douleur aiguë (conformément au libellé d'indication) et d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de LAMALINE 500 mg/25 mg, gélule est représentée par les patients âgés de plus de 15 ans ayant une « douleur aiguë d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques (paracétamol, AINS) utilisés seuls » conformément au libellé de l'indication AMM de la nouvelle formulation. Compte tenu des contre-indications, doivent être exclus de la population cible de LAMALINE 500 mg/25 mg, l'insuffisance hépatocellulaire, l'allaitement et l'association aux agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine).

En l'absence de données épidémiologiques précises sur la douleur aiguë, cette population cible ne peut être évaluée.

#### **4.5. 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 médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie 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.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%