

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 avril 2017

*macrogol (polyéthylène glycol)***FORLAX 4 g, poudre pour solution buvable en sachet**

B/20 (CIP : 34009 360 521 2 3)

FORLAX 10 g, poudre pour solution buvable en sachet

B/20 (CIP : 34009 338 997 8 3)

Laboratoire IPSEN PHARMA

Code ATC	A06AD15 (laxatif osmotique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>FORLAX 4 g, poudre pour solution buvable en sachet-dose</u> « Traitement symptomatique de la constipation chez l'enfant de 6 mois à 8 ans. Une cause organique devra être écartée par le médecin avant d'initier le traitement, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans. FORLAX 4 g doit rester un traitement temporaire de la constipation, d'une durée n'excédant pas 3 mois, en association aux mesures hygiéno-diététiques adaptées. La persistance des troubles au terme du traitement, malgré le maintien des mesures hygiéno-diététiques, devra faire rechercher et traiter une pathologie sous-jacente. »</p> <p><u>FORLAX 10 g, poudre pour solution buvable en sachet-dose</u> « Traitement symptomatique de la constipation chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 8 ans. Une cause organique devra être écartée avant d'initier le traitement. FORLAX 10 g doit rester un traitement temporaire de la constipation, d'une durée n'excédant pas 3 mois chez l'enfant, en association aux mesures hygiéno-diététiques adaptées. La persistance des troubles malgré les mesures hygiéno-diététiques associées devra faire rechercher et traiter une pathologie sous-jacente. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : <ul style="list-style-type: none">- FORLAX 4 g, poudre pour solution buvable en sachet-dose : 28/11/2002- FORLAX 10 g, poudre pour solution buvable en sachet-dose : 05/05/1995
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non soumis à prescription médicale
Classification ATC	2010 A Système digestif et métabolisme A06 Laxatifs A06A Laxatifs A06AD Laxatifs osmotiques A06AD15 Macrogol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 14/03/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 1^{er} février 2012, la Commission a considéré que le SMR de FORLAX était modéré dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

▀ FORLAX 4 g, poudre pour solution buvable en sachet-dose

« Traitement symptomatique de la constipation chez l'enfant de 6 mois à 8 ans.

Une cause organique devra être écartée par le médecin avant d'initier le traitement, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans. FORLAX 4 g doit rester un traitement temporaire de la constipation, d'une durée n'excédant pas 3 mois, en association aux mesures hygiéno-diététiques adaptées. La persistance des troubles au terme du traitement, malgré le maintien des mesures hygiéno-diététiques, devra faire rechercher et traiter une pathologie sous-jacente. »

▀ FORLAX 10 g, poudre pour solution buvable en sachet-dose

« Traitement symptomatique de la constipation chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 8 ans.

Une cause organique devra être écartée avant d'initier le traitement. FORLAX 10 g doit rester un traitement temporaire de la constipation, d'une durée n'excédant pas 3 mois chez l'enfant, en association aux mesures hygiéno-diététiques adaptées. La persistance des troubles malgré les mesures hygiéno-diététiques associées devra faire rechercher et traiter une pathologie sous-jacente. »

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'efficacité¹. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec l'indication et réalisées aux posologies recommandées : il s'agit d'une étude randomisée, en simple aveugle, ayant comparé l'efficacité laxative de 20 g/j durant 14 jours de PEG 4000 (N= 105) à celle du lactulose (10 g/j durant 3 jours puis 6,7 g/j durant 11 jours, N=111) chez 216 enfants de plus de 8 ans.

Deux critères principaux de jugement ont été évalués : fréquence et consistance des selles évaluée par le score de l'échelle de Bristol. A l'inclusion, la fréquence des selles a été en moyenne de 2/semaine dans les deux groupes, le score de consistance des selles a varié de 1 à 3 sur l'échelle de Bristol. Après 2 semaines de traitement :

- la fréquence médiane des selles a été de 7/semaine dans le groupe PEG 4000 versus 6/semaine dans le groupe lactulose.
- le score moyen de consistance des selles a été de $4,26 \pm 0,89$ dans le groupe PEG 4000 versus $3,63 \pm 1,33$ dans le groupe lactulose.

Ces résultats, en faveur du PEG 4000 doivent être interprétés avec prudence pour les raisons suivantes : inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests de supériorité effectués (deux critères de jugement retenus) non prise en compte, étude simple aveugle.

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} juin 2010 au 31 mai 2016).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées.

Pour la rubrique « Effets indésirables » :

- l'effet indésirable « érythème » a été ajouté, chez l'adulte.
- La nature des réactions d'hypersensibilité a été précisée (choc anaphylactique, angio-oedème, urticaire, éruption, prurit) ; Gonflement abdominal a été remplacé par « distension abdominale » chez l'enfant.
- « douleur abdominale » et « vomissement » ont été ajoutés en cas de surdosage, chez l'enfant. (cf. rubrique surdosage).

Il est indiqué désormais à la rubrique « Mises en gardes spéciales » que :

- « des réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique, angioedème, urticaire, éruption, prurit, érythème) ont été rapportées avec des spécialités contenant du macrogol. »

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités. Les effets indésirables fréquents attendus sous macrogol sont : « douleurs abdominales, distension abdominale, diarrhée, nausées » chez l'adulte et « douleurs abdominales, diarrhée » chez l'enfant

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel - Hiver 2016), FORLAX a fait l'objet de 1 079 825 prescriptions. FORLAX est majoritairement prescrit dans les constipations (70% des prescriptions).

¹ Wang Y et al. Polyethylene glycol 4000 treatment for children with constipation: A randomized comparative multicenter study. *Exp Ther Med* 2012;3:853-856.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la constipation et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2,3}. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 01 février 2012, la place de FORLAX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Le RCP précise que « chez l'enfant, compte tenu de l'absence de données cliniques au-delà de 3 mois, la durée du traitement ne devra pas dépasser 3 mois. [...] En cas de diarrhée, il convient de surveiller les patients à risque de déséquilibre hydro-électrolytique (par exemple sujet âgé, patient avec insuffisance hépatique ou insuffisance rénale ou sous traitement diurétique) et d'envisager un contrôle des électrolytes. Des cas d'inhalation ont été rapportés lors de l'administration par sonde nasogastrique de volumes importants de polyéthylène glycol et d'électrolytes. Les enfants présentant une atteinte neurologique avec des troubles oromoteurs sont particulièrement exposés à ce risque d'inhalation. »

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiéno-diététique qui comprend un enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons et des conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Selon les recommandations de la Société Nationale Française de Colo-Proctologie de 2016, les règles hygiéno-diététiques à recommander sont les suivantes :

- « Il est recommandé d'arrêter, dans la mesure du possible, les médicaments pouvant occasionner une constipation secondaire
- Pour traiter une constipation chronique, malgré l'absence d'étude, il est possible de recommander :
 - la promotion de la régularité du réflexe gastro-intestinal,
 - l'amélioration de la position défécatoire,
 - l'amélioration des conditions environnementales défécatoires.
- Pour traiter une constipation chronique légère à modérée, il est recommandé d'augmenter l'apport quotidien en fibres par supplémentation diététique ou pharmaceutique de manière progressive sur deux semaines (afin de réduire les effets indésirables à type de ballonnement et d'inconfort digestif) jusqu'à atteindre la dose préconisée d'au moins 25 g/j.
- Les eaux riches en minéraux surtout en magnésium ont un effet laxatif significatif et peuvent être recommandées. »

² Piche T. Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:125-135.

³ Prise en charge de la constipation. Recommandations pour la Pratique Clinique. Société Nationale Française de Colo-Proctologie, 2016.

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 1^{er} février 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ La constipation ne présente pas habituellement de caractère de gravité. Elle peut être due à la prise de certains médicaments (opiacés, sédatifs, analgésiques, antitussifs, psychotropes notamment). Elle peut dégrader la qualité de vie, notamment des sujets âgés.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans leur indication est important.
- ▶ Ces spécialités, des laxatifs osmotiques, sont des médicaments de 1^{ère} intention lorsque des laxatifs sont nécessaires, c'est-à-dire après la mise en place des mesures hygiéno-diététiques et en complément de celles-ci.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FORLAX reste modéré dans les indications de l'AMM.

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.

La Commission souligne cependant que chez l'enfant, le choix de la spécialité FORLAX (dosage à 4 g ou à 10 g par sachet) devrait prendre en compte plutôt que l'âge (< ou > 8 ans), son poids.

Selon des recommandations européennes et nord-américaines récentes⁴, la posologie en macrogol doit être calculée selon le poids de l'enfant. Le dosage à 4g/sachet n'est pas adapté chez certains enfants pourtant âgés de moins de 8 ans compte tenu du nombre de sachets à administrer⁵.

⁴ M.M. Tabbers et al. Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations From ESPGHAN and NASPGHAN. JPGN 2014;58: 258–274.

⁵ Sur la base d'une posologie d'attaque de 1 g/kg, la dose préconisée chez un enfant de 7 ans et de 30 kg est de 30 g, soit plus de 7 sachets de macrogol dosé à 4 g.