

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
21 mars 2018***Date d'examen par la Commission : 07 mars 2018****lactulose*****DUPHALAC 10 g/15 ml, solution buvable en sachet**

B/20 sachets (grand format) de 15 mL (CIP : 34009 276 931 9 9)

DUPHALAC 66,5 POUR CENT, solution buvable, flacon

B/1 flacon de 200 mL avec gobelet doseur (CIP : 34009 352 351 4 5)

Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS

Code ATC	A06AD11 (Laxatifs osmotiques hypoammoniémiants)
Motifs de l'examen	Renouvellement de l'inscription. Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire dans l'encéphalopathie hépatique.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	- « Traitement symptomatique de la constipation. - Encéphalopathie hépatique. »

Avis favorable au maintien de la prise en charge dans les indications de l'AMM

SMR	Le SMR reste modéré dans les deux indications de l'AMM : encéphalopathie hépatique et traitement symptomatique de la constipation.
ISP	Pas d'ISP.
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - Encéphalopathie hépatique : traitement de 1^{ère} intention après élimination des facteurs déclenchants. - Constipation : traitement de 2^{ème} intention après échec des mesures hygiéno-diététiques et en complément de celles-ci.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : <ul style="list-style-type: none">- DUPHALAC 10 g/15 mL, sol buvable, sachet : 22/12/1986.- DUPHALAC 66,5 POUR CENT, sol buvable, flacon : 16/02/1995. Rectificatifs AMM du 17/12/2015 relatifs aux rubriques « effets indésirables », « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « contre-indications » (cf. chapitre 09.2).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicaments non soumis à prescription médicale.
Classification ATC	2017 A Voies digestives et métabolisme A06 Laxatifs A06A Laxatifs A06AD Laxatifs osmotiques A06AD11 lactulose

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen des spécialités DUPHALAC réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2012.

Le laboratoire sollicite une réévaluation du SMR de modéré à important dans l'indication "l'encéphalopathie hépatique".

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 06/02/2013, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de DUPHALAC restait modéré dans le traitement symptomatique de la constipation et dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique. La Commission avait notamment estimé que le lactulose était :

- un traitement de la constipation de 2ème intention en complément des mesures hygiéno-diététiques, avec un rapport efficacité/effets indésirables important,
- un traitement symptomatique de 1ère intention dans l'encéphalopathie hépatique, avec un rapport efficacité/indésirable moyen du fait du caractère limité des données cliniques disponibles.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

04 POSOLOGIE

DUPHALAC 10 g/15 ml, solution buvable en sachet

« Constipation »

DUPHALAC peut être administré en une ou deux prises par jour.

Après quelques jours, en fonction de la réponse au traitement, la dose d'attaque doit être ajustée pour atteindre la dose d'entretien. Plusieurs jours (2 à 3 jours) peuvent être nécessaires avant que le traitement n'agisse. La posologie est en moyenne :

Adultes et adolescents :

- Traitement d'attaque : 1 à 3 sachets par jour.
- Traitement d'entretien : 1 à 2 sachets par jour.

Enfants de 7 à 14 ans :

- Traitement d'attaque : 1 sachet par jour.

Si une diarrhée se manifeste, diminuer la posologie.

Pour un dosage adapté chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 7 ans, DUPHALAC flacon doit être utilisé. »

Encéphalopathie hépatique

Dans tous les cas, la dose idéale est celle qui conduit à deux selles molles par jour.

La durée du traitement varie en fonction de la symptomatologie :

- traitement d'attaque par sonde gastrique ou lavement en cas de coma ou de pré-coma :
 - lavement avec sonde gastrique : 6 à 10 sachets dilués dans de l'eau,
 - lavement avec sonde à ballonnet : 20 sachets dans 1 litre d'eau tiède à garder 20 minutes à 1 heure ; peut-être répété si nécessaire 12 heures après.
- traitement de relais : 1 à 2 sachets, 3 fois par jour.

DUPHALAC 66,5 POUR CENT, solution buvable, flacon

« Constipation

DUPHALAC peut être administré en une ou deux prises par jour, en utilisant le godet gradué.

Après quelques jours, en fonction de la réponse au traitement, la dose d'attaque doit être ajustée pour atteindre la dose d'entretien. Plusieurs jours (2 ou 3 jours) peuvent être nécessaires avant que le traitement n'agisse.

La posologie journalière est en moyenne :

Nourrissons de 0 à 12 mois : jusqu'à 5 ml par jour.

Enfants de 1 à 6 ans : 1 graduation de 5 ml à 1 graduation de 10 ml par jour.

Enfants de 7 à 14 ans :

- traitement d'attaque : 1 graduation de 15 ml par jour.
- traitement d'entretien : 1 graduation de 10 ml par jour.

Adultes et adolescents :

- traitement d'attaque : 1 graduation de 15 ml à 3 graduations de 15 ml par jour.
- traitement d'entretien : 1 graduation de 10 ml à 1 graduation de 25 ml par jour.

Si une diarrhée se manifeste, diminuer la posologie.

Encéphalopathie hépatique

Dans tous les cas, la dose idéale est celle qui conduit à 2 selles molles par jour.

La durée du traitement varie en fonction de la symptomatologie :

Traitement d'attaque par sonde gastrique ou lavement en cas de coma ou de pré-coma :

- sonde gastrique : 90 à 150 ml ou 3 à 5 graduations de 30 ml, pur ou dilués dans de l'eau,
- lavement avec sonde à ballonnet : 300 ml ou 10 graduations de 30 ml dans 1 litre d'eau tiède à garder 20 minutes à une heure ; peut être répété si nécessaire 12 heures après.

Traitement de relais : 15 à 30 ml ou 1 graduation de 15 ml à 1 graduation de 30 ml, 3 fois par jour.

Posologie pour des populations particulières de patients (Pour les deux spécialités) :

Population pédiatrique

- La sécurité et l'efficacité chez l'enfant (des nouveau-nés jusqu'à 18 ans) atteints d'une encéphalopathie hépatique n'ont pas été établis. Aucune donnée n'est disponible.

Patient âgé et patient avec insuffisance rénale ou hépatique

- Chez le patient âgé et le patient atteint d'insuffisance rénale ou hépatique aucune adaptation posologique n'est nécessaire car l'exposition au lactulose est négligeable. »

05 BESOIN MEDICAL^{1,2,3}

05.1 Constipation

Le traitement médicamenteux de la constipation est 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 2016⁴, 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. »

Lorsqu'un laxatif est nécessaire, les laxatifs osmotiques (dont lactulose) restent, avec les laxatifs de lest, des médicaments de 1^{ère} intention. Ils ne doivent pas être prescrits en cas de colopathie inflammatoire ou d'obstruction intestinale.

Le besoin médical est actuellement couvert dans cette indication.

05.2 Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique (EH) est une complication de la cirrhose entraînant un dysfonctionnement du cerveau qui se manifeste par un ensemble d'anomalies neurologiques et psychiatriques qui vont d'anomalies subcliniques au coma profond. Elle est causée par l'insuffisance hépatique et l'hypertension portale. Le risque annuel de développer une encéphalopathie hépatique pour un patient cirrhotique est estimé à 20% et sa prévalence, comprise entre 10 et 14%.

¹ HAS. Recommandations professionnelles – Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose – Argumentaire – Septembre 2007

² Dr. Audrey Coilly - Centre Hépato-biliaire Paul Brousse - 06/10/2014. <http://www.centre-hepatobiliaire.org/maladies-foie/signes-symptomes/encephalopathie-hepatique.html>

³ Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by AASLD and EASL. J Hepatol 2014; 60:715-35.

⁴ Prise en charge de la constipation. Recommandations pour la Pratique Clinique. Société Nationale Française de Colo-Proctologie, 2016.

On distingue plusieurs formes cliniques d'EH :

- l'EH aiguë cliniquement patente (ou « EH clinique-overt encephalopathy »), forme la plus fréquente, provoquée par un facteur déclenchant (infectieux-notamment infection du liquide d'ascite, hémorragie digestive, médicament sédatif, ...),
- l'EH chronique cliniquement patente, plus rare, spontanée entraînant une altération majeure de la qualité de vie avec hospitalisations répétées. L'EH chronique s'observe fréquemment après anastomose porto-cave chirurgicale ou TIPS.
- l'EH infraclinique (minimal encephalopathy) mise en évidence par des tests psychométriques.

Les principaux mécanismes de l'encéphalopathie hépatique sont une libération de substances neurotoxiques d'origine intestinale (ammoniaque, mercaptans) et une altération de la neurotransmission. L'ammoniaque, accumulée en excès en cas d'insuffisance hépatique et/ou d'hypertension portale, joue un rôle majeur.

La prise en charge repose sur l'identification et la correction des facteurs déclenchants (infection, hémorragie digestive, consommation excessive de protéines, insuffisance rénale, déshydratation, troubles électrolytiques, médicaments sédatifs, troubles digestifs à type de constipation).

Le traitement préventif de l'encéphalopathie repose sur l'utilisation de lactulose (DUPHALAC) ou du lactitol (IMPORTAL), per os ou en lavement, qui ont pour but de diminuer l'ammoniémie ainsi que sur la mise en place d'un régime hypo-protidique. L'intérêt de ces deux médicaments au mécanisme d'action similaire n'est néanmoins pas clairement établi sur la morbi-mortalité.

La rifamixine (TARGAXAN ; TIXTAR⁵), antibiotique indiqué dans « dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus », a une efficacité démontrée, en comparaison au placebo, en termes de réduction du risque d'apparition d'une encéphalopathie hépatique clinique récidivante, en association avec le lactulose à 6 mois avec un maintien de l'efficacité à 2 ans. Il n'y a pas de donnée disponible relative au risque de sélection de germes résistants. Compte tenu des données cliniques disponibles, la Commission l'a réservé à la prévention des rechutes des épisodes d'encéphalopathies hépatiques cliniques récidivantes, c'est-à-dire aux adultes ayant au moins 2 épisodes d'encéphalopathie hépatique et uniquement après avoir éliminé les facteurs susceptibles de déclencher l'encéphalopathie (avis du 18/11/2015)⁶.

Lorsque l'encéphalopathie est sévère (coma), une ventilation artificielle peut s'avérer nécessaire. La transplantation hépatique peut être nécessaire en cas d'encéphalopathie hépatique chronique réfractaire et/ou récidivante mais elle ne peut être réalisée que chez une minorité de malades.

Le besoin médical est partiellement couvert.

⁵ Selon le RCP de TIXTAR, la rifamixine peut inhiber la division des bactéries responsables de la désamination de l'urée, ce qui réduit la production d'ammoniac et des autres composés considérés comme importants pour la pathogenèse de l'encéphalopathie hépatique.

⁶ Avis de la Commission du 18/11/2015 rendu pour la demande d'inscription de TIXTAR, avec un SMR important et ASMR mineure (niveau IV) dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique récidivante avec au moins 2 antécédents d'encéphalopathie hépatique et sous réserve que les facteurs déclenchants aient été éliminés.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS DANS LE TRAITEMENT DE L'ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
IMPORTAL (lactitol) <i>Lab. ACRAF SPA</i>	Oui	<ul style="list-style-type: none">· Traitement symptomatique de la constipation.· Encéphalopathie hépatique (uniquement pour la présentation en sachet buvable de 10 g)	29 juin 2016 (avis de RI)	Modéré dans le traitement de la constipation et dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique.		Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant. La transplantation hépatique peut être nécessaire mais en cas d'encéphalopathie hépatique chronique réfractaire et/ou récidivante.

► Conclusion

Le lactitol (IMPORTAL) est le comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM.
Espagne	Oui	Uniquement dans l'encéphalopathie hépatique.
Italie	Non	-
Norvège	Oui	Uniquement dans l'encéphalopathie hépatique.
Pays-Bas	Oui	Celle de l'AMM.
Portugal	Non	-
Roumanie	Oui	Celle de l'AMM.
Royaume-Uni	Non	-
Suisse	Oui	Uniquement dans la constipation

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (réévaluation)	10/12/1999
Indication	Traitement symptomatique de la constipation.
SMR	Faible

Date de l'avis (motif de la demande)	31/05/2000 (Réévaluation du SMR)
Indication	Traitement symptomatique de la constipation.
SMR	Modéré

Date de l'avis (motif de la demande)	24/10/2007 (Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux)
Indications	- Traitement symptomatique de la constipation - Encéphalopathie hépatique
SMR	Modéré

Date de l'avis (motif de la demande)	06/02/2013 (Renouvellement de l'inscription)
Indications	- Traitement symptomatique de la constipation - Encéphalopathie hépatique.
SMR	Modéré.

Date de l'avis (motif de la demande)	05/03/2014 (Inscription - mise à disposition d'un nouveau format de sachet de solution buvable)
Indications	- Traitement symptomatique de la constipation - Encéphalopathie hépatique.
SMR	Modéré.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité dont deux méta-analyses et deux études randomisées relatives à l'indication « constipation » et deux méta-analyses relatives à l'indication « encéphalopathie hépatique ».

09.1 Efficacité

9.1.1 Constipation

- **méta-analyse Cochrane⁷ ayant évalué des laxatifs osmotiques (dont le lactulose) et des laxatifs stimulants chez l'enfant.**

Les rapports de 25 essais randomisés (N= 2 310) ont été inclus dans cette revue sachant que 14 d'entre elles ont été jugées à haut risque de biais. Les résultats suggèrent que les médicaments à base de PEG (polyéthylène-glycol) sont plus efficaces sur le nombre de selles par semaine que le placebo, le lactulose et les solutions à base de magnésium. Néanmoins, aucune comparaison indirecte ajustée n'a été faite. De plus, la qualité globale des études a été jugée comme faible par les auteurs (selon la grille GRADE utilisée) en raison de données éparses, du risque d'incohérence (hétérogénéité entre les études) et de biais dans les études analysées. Une autre revue systématique Salvatore et al.⁸ est en faveur de cette conclusion.

- **étude comparative, randomisée⁹ versus PEG400 réalisée chez 216 enfants âgés enfants âgés d'au moins 8 ans**

Cette étude suggère que le PEG 4000 est plus efficace que le lactulose (fréquence et consistance des selles) après 6 semaines de traitement chez des enfants âgés d'au moins 8 ans. Mais la méthodologie retenue (pas de gestion de l'inflation du risque alfa liée à la multiplicité des critères évalués, étude simple aveugle) limite la validité de ce résultat.

- **méta-analyse Cochrane¹⁰ ayant évalué l'efficacité des laxatifs chez les patients en soins palliatifs.**

Les données de cinq études comparatives et randomisées ont été retenues, dont une avec le lactulose. Ces études ne mettent pas en évidence de différence entre lactulose, séné et docusate. Aucune comparaison indirecte ajustée n'a été faite. De plus, les auteurs, qui insistent sur le niveau de preuve limité de ce résultat, précisent qu'ils ne sont pas en mesure de conclure sur le traitement optimal à proposer chez ces patients.

- **étude randomisée, simple aveugle¹¹, comparative versus PEG 4000 chez des patients âgés**

⁷ Gordon M et al. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. Cochrane Database Syst Rev. 2016;17(8):CD009118. doi: 10.1002/14651858.CD009118.pub3.

⁸ Salvatore S et al. Pharmacological interventions on early functional gastrointestinal disorders. Italian Journal of Pediatrics 2016;42:68.

⁹ Wang Y et al. Polyethylene glycol 4000 treatment for children with constipation: A randomized comparative multicenter study. Exp Ther Med 2012;3:853-6.

¹⁰ Candy B et al. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 5. Art. No.: CD003448. DOI: 10.1002/14651858.CD003448.pub4.

Cette étude a évalué la tolérance et les conséquences nutritionnelles du PEG 4000 (10 à 30 g/j) à celles du lactulose (10 à 30 g/j) après 6 mois de traitement chez la personne âgée. Il n'y a pas eu de modification cliniquement pertinente des paramètres biochimique et nutritionnel avec le PEG. L'efficacité du PEG dans cette étude (fréquence et consistance des selles) a été meilleure que celle du lactulose.

Compte tenu des limites méthodologiques, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission pour le lactulose (DUPHALAC) dans cette indication.

9.1.2 Encéphalopathie hépatique

9.1.2.1 Rappel des conclusions de l'avis précédent du 06/02/2013

« Dans l'encéphalopathie hépatique, le laboratoire a fourni une méta-analyse¹² qui a évalué l'efficacité du lactulose versus placebo dans l'encéphalopathie hépatique minime ou subclinique (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. Lors de la première évaluation de l'effet de DUPHALAC dans cette indication (avis du 24/10/2007), 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. »

9.1.2.2 Nouvelles données

► Revue systématique et Méta-analyse Cochrane^{13,14}

Il s'agit de l'actualisation d'une précédente méta-analyse Cochrane qui n'avait pas permis d'établir clairement l'intérêt des disaccharides dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique^{15,16}.

L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des laxatifs osmotiques disaccharides (lactulose et lactitol) en comparaison au placebo ou à l'absence d'intervention et de celles du lactulose en comparaison au lactitol dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique chez le patient cirrhotique.

Les critères principaux de jugement ont été la mortalité, l'encéphalopathie hépatique et les complications associées à l'encéphalopathie hépatique (insuffisance hépatique, syndrome hépatorénal, saignements des varices).

¹¹ Chassagne P, Ducrotte P, Garnier P, Mathiex-Fortunet H. Tolerance and Long-Term Efficacy of Polyethylene Glycol 4000 (Forlax®) Compared to Lactulose in Elderly Patients with Chronic Constipation. *J Nutr Health Aging* 2017;21:429-39.

¹² Luo M. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J gastroenterol Hepatol* 2011;23:1250-57.

¹³ Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD003044. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003044.pub3/pdf>

¹⁴ Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable Disaccharides for Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology* 2016 ;63 :908-22.

¹⁵ Als-Nielsen B, Gluud L, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy; systematic review of randomised trials. *BMJ* 2014; 2004 ;328(7447):1046.

¹⁶ Als-Nielsen B, Gluud L, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy; systematic review of randomised trials. *BMJ* 2014.

La qualité de vie et la tolérance ont été des critères de jugement secondaires. Un modèle d'analyse à effet aléatoire a été utilisé. Une analyse des biais des études utilisant la grille GRADE a été faite.

Résultats:

La méta-analyse a pris en compte les données de 38 rapports d'études cliniques regroupant un total de 1 828 patients. Les études pouvaient ne pas être conduites à l'aveugle, ne pas être publiées, mais toutes ont fait l'objet d'une randomisation pour l'attribution du traitement. Dans la majorité de ces études (34 sur 38), le lactulose a été administré. La majorité de ces études a concerné des patients atteints de formes minimales ou subcliniques d'encéphalopathie hépatique.

Mortalité : une réduction de la mortalité en faveur des disaccharides (lactitol ou lactulose) en comparaison au groupe contrôle (placebo/absence d'intervention) a été observée, que ce soit en retenant les données de toutes les études évaluables (RR=0,59 IC_{95%} [0,40 ; 0,87] ; N= 1 487 patients ; 24 rapports d'étude ; indice d'hétérogénéité faible avec $I^2 = 0\%$) ; ou seulement les 8 études ayant un faible niveau de biais (RR=0,63, IC_{95%} [0,41 ; 0,97] ; N=705 patients).

Encéphalopathie hépatique : une amélioration des effets délétères de l'atteinte hépatique en faveur des disaccharides et versus groupe contrôle (placebo/absence d'intervention) a été observée : RR=0,58 ; IC_{95%} [0,48;0,69] ; N=1 415 ; 22 rapports d'études ; indice d'hétérogénéité faible ($I^2 = 32\%$).

Insuffisance hépatique, syndrome hépatorénal, saignements des varices : les données sont en faveur d'une réduction de ces complications en faveur des disaccharides (RR=0,47 ; IC_{95%} [0,36;0,60] ; N=1 487 ; 24 rapports d'études ; $I^2 = 0\%$;).

Aucune différence n'a été mise en évidence sur ces critères entre lactulose et lactitol .

Qualité de vie : non interprétable du fait d'un très faible niveau de preuve, tous les essais considérés pour ce critère avaient un niveau élevé de risque de biais. De plus, une hétérogénéité importante des résultats selon les essais a été retrouvée.

Événements indésirables peu sévères : non interprétable du fait du très faible niveau de preuve du résultat issu des données de seulement 9 essais, tous les essais considérés pour ce critère avaient un niveau élevé de risque de biais. De plus, l'amplitude importante des intervalles de confiance des résultats traduit la forte imprécision de l'estimation des résultats.

La méta-analyse Cochrane est de bonne qualité méthodologique avec notamment recherche et évaluation systématique des biais et réalisation d'analyse de sensibilité (de type « trial sequential analysis »). Néanmoins, la portée de résultats doit être interprétée en tenant compte des réserves suivantes :

- Parmi ces 38 études, 8 d'entre elles ont été considérées comme ayant un faible risque de biais pour l'évaluation de la mortalité, bien que aucun essai n'ait eu ce critère de jugement comme critère principal, et aucun essai n'est concluant par lui-même sur ce critère. De plus, aucune différence entre les deux groupes n'a été mise en évidence lorsque les 8 essais à faible niveau de risque de biais sont inclus et après que l'analyse de sensibilité ait été réalisée.
- Toutes les études ont été jugées comme à risque élevé de biais pour l'évaluation des deux autres critères : « encéphalopathie hépatique » et les « complications associées à l'encéphalopathie hépatique ».
- Pour les critères « encéphalopathie hépatique » et « événements indésirables graves » : résultats en faveur des disaccharides mais de faible niveau de preuve, tous les essais considérés pour ce critère avaient un niveau élevé de risque de biais (études ouvertes, monocentriques et de faible effectif, ...).
- Tous les essais retenus ont des effectifs faibles, ce qui pose le problème de la représentativité et de la sélection des patients inclus. De plus, la plupart des études ont été réalisées chez des patients ayant une atteinte hépatique minimale.

Cette méta-analyse Cochrane actualisée suggère que, chez les patients atteints de cirrhose et d'encéphalopathie, les deux disaccharides évalués (lactitol et lactulose) sont associés à un effet clinique bénéfique en comparaison au placebo ou à l'absence d'intervention. La méta-analyse suggère une diminution de la mortalité et une réduction des effets délétères de l'atteinte hépatique.

Les données proviennent essentiellement d'études ayant évalué le lactulose et dans l'encéphalopathie minime ou subclinique.

► **Autres données**

Selon les résultats d'une seconde méta-analyse¹⁷, le lactulose, administré préventivement à des patients ayant une cirrhose et une hémorragie digestive, réduit l'incidence de survenue d'une encéphalopathie hépatique dans le groupe lactulose *versus* le groupe contrôle non traité (7% *versus* 26%, $p=0,01$). Aucune différence sur la mortalité entre les deux groupes n'a été mise en évidence ($p=0,48$). Ces résultats sont à interpréter avec prudence. Les auteurs soulignent que la méta-analyse ne repose que sur les résultats de deux études, aux effectifs faibles, et ouvertes.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission dans cette indication.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/06/2011 au 28/02/2017).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde spéciales et précautions d'emploi » et « contre-indications ».

Le RCP précise désormais notamment que :

Rubrique Posologie :

- « Population pédiatrique : la sécurité et l'efficacité chez l'enfant (des nouveaux-nés jusqu'à 18 ans) atteints d'une encéphalopathie hépatique n'ont pas été établis. Aucune donnée n'est disponible.
- Patient âgé et patient avec insuffisance rénale ou hépatique. Chez le patient âgé et le patient atteint d'insuffisance rénale ou hépatique aucune adaptation posologique n'est nécessaire car l'exposition au lactulose est négligeable. »

Rubrique Contre-indications :

- En cas de « Maladie inflammatoire active de l'intestin (par exemple : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). »
- Levée de la contre-indication en cas de « galactosémie congénitale »

Rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- « La posologie utilisée chez les patients souffrant d'encéphalopathie hépatique est habituellement beaucoup plus élevée et peut nécessiter d'être prise en considération chez les patients diabétiques. »
- Le RCP précise que :
- « Une utilisation chronique à des doses non adaptées ou une mauvaise utilisation peut provoquer des diarrhées et perturber l'équilibre hydro-électrolytique.
- Ce médicament contient du galactose et du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, une galactosémie ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du fructose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladies héréditaires rares). »

¹⁷ Aires FT, Ramos PT, Bernardo WM. Efficacy of lactulose in the prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients presenting gastrointestinal bleeding. Rev Assoc Med Bras 2016; 62:243-247.

Rubrique Grossesse et allaitement :

- « Grossesse : l'exposition systémique au lactulose étant négligeable, aucun effet n'est attendu chez la femme enceinte. DUPHALAC peut être utilisé pendant la grossesse.
- Allaitement : l'exposition systémique au lactulose chez la femme qui allaite étant négligeable, aucun effet n'est attendu chez les nouveau-nés ou les nourrissons qui sont allaités. DUPHALAC peut être utilisé pendant l'allaitement.
- Fertilité : aucun effet n'est attendu car l'exposition systémique au lactulose est faible. »

Rubrique effets indésirables :

- « Lorsque le médicament est administré à des doses supérieures à la posologie recommandée, des douleurs abdominales et des diarrhées peuvent apparaître. Dans ce cas, la posologie doit être diminuée (voir rubrique 4.9).
- Si des doses élevées sont administrées pendant une période prolongée (habituellement uniquement en cas d'encéphalopathie hépatique), un déséquilibre électrolytique peut apparaître du fait de la diarrhée.

Rubrique Propriétés pharmacodynamiques & Propriétés pharmacocinétiques :

- « Dans l'encéphalopathie hépatique (HE), l'effet a été attribué à la suppression des bactéries protéolytiques par augmentation des bactéries acidophiles (par exemple lactobacillus), la rétention de l'ammoniaque sous forme ionique par acidification du contenu colique.
[...]
- Le lactulose est faiblement absorbé après administration orale et atteint le colon sous forme inchangée, où il est métabolisé par la flore bactérienne. Le métabolisme est complet pour des prises allant jusqu'à 40 - 75 ml ; pour des doses supérieures, une partie du lactulose peut être excrétée sous forme inchangée. »

Le laboratoire informe la Commission d'une demande de variation du RCP pour l'indication dans l'encéphalopathie hépatique, toujours en cours d'instruction par l'ANSM. Les modifications en discussion concernent les rubriques :

- Posologie : « Dans tous les cas, la dose idéale est celle qui conduit à **2 ou 3 selles molles** par jour. La durée du traitement varie en fonction de la symptomatologie :
- Traitement d'attaque par sonde gastrique ou lavement en cas de coma ou de pré-coma :
 - sonde gastrique : 90 à 150 ml ou 3 à 5 graduations de 30 ml, pur ou dilués dans de l'eau,
 - lavement **de rétention** avec sonde à ballonnet : 300 ml ou 10 graduations de 30 ml dans **700 ml** d'eau tiède à garder **30 minutes** à 1 heure. **La procédure doit être répétée toutes les 4 à 6 heures jusqu'à ce qu'un traitement par voie orale puisse être administré.** »
- Traitement de relais **par voie orale** : 15 à 30 ml ou 1 graduation de 15 ml à 1 graduation de 30 ml, 3 fois par jour.
- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : « **En cas d'administration sous forme d'un lavement de rétention, en raison du fort effet cathartique, on peut s'attendre à une incontinence fécale, à une souillure du lit et à une irritation péri-anales due aux selles acides. L'état d'hydratation du patient doit être observé attentivement.** »

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

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité DUPHALAC est estimé à 398 962. DUPHALAC est majoritairement prescrit dans la constipation

(46% des prescriptions). Le motif « cirrheses (du foie) » a représenté, en ville, 4% des prescriptions.

09.4 Résumé & discussion

Dans le traitement de la constipation, il n'y a pas de donnée clinique nouvelle d'efficacité ou de tolérance susceptible de modifier la place dans la stratégie thérapeutique du lactulose (DUPHALAC) qui reste un traitement de 2^{ème} intention après échec des mesures hygiéno-diététiques et en complément de celles-ci.

Dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique,

En 2013, la CT avait souligné le caractère limité des données cliniques disponibles relatives à DUPHALAC dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique en s'appuyant notamment sur les résultats d'une méta-analyse ayant comparé l'efficacité du lactulose versus placebo dans l'encéphalopathie hépatique minime ou subclinique. Les résultats sur les 9 études incluses, comprenant 434 patients ont montré un plus haut risque d'amélioration des tests neuropsychiques après le traitement ; RR 0,52 (IC95% : [0,44-0,62]).

Les nouvelles données reposent sur une revue systématique avec méta-analyse Cochrane actualisée ayant comparé les disaccarides (lactitol ou lactulose) au placebo/absence de traitement chez des patients ayant une encéphalopathie hépatique et une cirrhose. Cette méta-analyse a inclus 38 études cliniques de niveau de preuve différent, avec 34 études relatives à lactulose. Les résultats de cette méta-analyse suggèrent une possible réduction de la mortalité, de l'encéphalopathie hépatique et de ses complications en comparaison au placebo/absence de traitement. Néanmoins, ces critères n'ont pas été des critères de jugement principaux et ce bénéfice n'a été mis en évidence dans aucune de ces études. Le niveau de preuve est donc modéré du fait de nombreux biais (étude ouverte, faible effectif ...). Les auteurs préconisent de poursuivre l'évaluation de l'intérêt de ces médicaments, notamment à la phase aigüe, en cas d'atteinte chronique et sur la qualité de vie, les données restant très limitées.

Compte tenu de son usage établi dans l'encéphalopathie, et au regard de données cliniques disponibles de niveau de preuve modéré dans l'encéphalopathie hépatique suggérant une efficacité de DUPHALAC (lactulose) par rapport au placebo/abstention thérapeutique, DUPHALAC apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

09.5 Programme d'études (PGR)

Un plan de gestion de risque a été mis en place le 07 juillet 2016.

Les risques importants identifiés sont les suivants :

- Déséquilibre électrolytique dû à la diarrhée.
- Utilisation chez les patients atteints de galactosémie.
- Obstruction gastro-intestinale, digestive.
- Perforation ou risque de perforation digestive

Les informations manquantes concernent l'utilisation chez les enfants (nouveau-né et jusqu'à 18 ans) pour l'utilisation en cas d'encéphalopathie hépatique.

Il n'y a pas de mesures supplémentaires de minimisation des risques ou d'activités de pharmacovigilance supplémentaires en place pour DUPHALAC.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Constipation

Les données acquises de la science sur la constipation et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{18,19}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 06/02/2013, la place de DUPHALAC dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Encéphalopathie hépatique

Le traitement de l'EH repose avant tout sur la recherche et l'éradication d'un facteur étiologique (tout particulièrement l'infection, mais aussi les médicaments, hémorragies digestives, troubles hydro-électrolytiques).

Le lactulose est recommandé dans l'encéphalopathie minime ou subclinique comme traitement symptomatique de 1^{ère} intention à la phase aiguë, en complément de la prise en charge du facteur déclenchant, et pour prévenir les récurrences (prévention secondaire) avec un niveau de preuve non optimal (GRADE II-1, B, 1)^{20,21,22}.

En cas d'intolérance au lactulose, un autre disaccharide non absorbable, ayant aussi l'AMM, le lactitol, peut représenter une alternative au lactulose. Néanmoins, les données en faveur de son utilisation sont nettement moins nombreuses. Il n'est pas cité dans les recommandations d'experts européennes et nord-américaines²³.

011 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 06/02/2013 n'ont pas à être modifiées.

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 Constipation

► 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 à visée symptomatique.

¹⁸ 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;31:125-35.

¹⁹ Prise en charge de la constipation. Recommandations pour la pratique clinique. Société Nationale Française de Colo-Proctologie, 2016.

²⁰ Sharma P, Sharmay B. Management of overt hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5:S82-7.

²¹ Ellul M, Gholkar S, Cross T. Hepatic encephalopathy due to liver cirrhosis. *BMJ* 2015;351:h4187.

²² Wijdicks Aelco F.M. Hepatic encephalopathy. Review article. *N Engl J Med* 2016;375:1660-70.

²³ American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014;61:642-59.

- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses dont les autres laxatifs osmotiques et les laxatifs de lest).
- ▶ Les laxatifs osmotiques, restent des médicaments de 1^{ère} intention lorsque des laxatifs sont nécessaires, c'est-à-dire après la mise en place des mesures hygiéno-diététiques (activité physique, boissons abondantes, alimentation riche en fibres, légumes, fruits, conseils de rééducation de l'exonération aux patients) et en complément de celles-ci.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DUPHALAC dans la prise en charge symptomatique de la constipation reste modéré.

11.1.2 Encéphalopathie hépatique

- ▶ L'encéphalopathie hépatique est un syndrome neuropsychiatrique sévère au cours de laquelle le pronostic vital peut être engagé.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique et préventive.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables du lactulose dans cette indication reste moyen et documenté principalement dans l'encéphalopathie minime ou subclinique.
 - ▶ Intérêt de santé publique
 - Compte tenu de :
 - La gravité de l'encéphalopathie hépatique,
 - La réponse partielle au besoin identifié avec un impact non démontré du lactulose sur la morbi-mortalité,
 - DUPHALAC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
 - ▶ Il existe un autre disaccharide non absorbable indiqué dans l'encéphalopathie hépatique, le lactitol (IMPORTAL 10 g, poudre pour solution buvable).
 - ▶ DUPHALAC reste un traitement de 1^{ère} intention en complément de la prise en charge du facteur déclenchant.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DUPHALAC dans l'encéphalopathie hépatique reste modéré.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DUPHALAC reste modéré dans les indications de l'AMM.

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

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 35 %.**

011.2 Population cible dans l'encéphalopathie hépatique

Selon les données de la HAS (2008), chez le patient cirrhotique, la prévalence de l'encéphalopathie hépatique varie entre 30% et 40% ; on estime la prévalence de la cirrhose, en France, comprise entre 2 000 et 3 300 cas par million d'habitants, avec une incidence annuelle de 150 à 200 cas par million d'habitants. Sur la base des données de la HAS (2008), la population cible dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique se situerait au maximum entre 47 000 et 77 000 personnes.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ Conditionnements

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