

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 mai 2017

*trimébutine (maléate)***DEBRIDAT 100 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 339 046 7 8)

DEBRIDAT 200 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 359 194 1 0)

DEBRIDAT ENFANT ET NOURRISSON 4,8 mg/ml, granulé pour suspension buvable en flacon

1 flacon de 125 ml (CIP : 34009 341 048 3 1)

DEBRIDAT, granulés pour suspension buvable en sachet

B/30 (CIP : 34009 335 956 9 2)

DEBRIDAT, granulés pour suspension buvable en flacon

1 flacon de 250 ml (CIP : 34009 302 825 2 6)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

| | |
|------------------------|--|
| Code ATC | A03AA05 (médicament pour les troubles fonctionnels intestinaux) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Liste concernée | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indications concernées | « Traitement symptomatique : - des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires. - des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux. » |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| AMM | Date initiale (procédure nationale) : <ul style="list-style-type: none">- DEBRIDAT 100 mg, comprimé pelliculé : 10/01/1989- DEBRIDAT, granulés pour suspension buvable en flacon et en sachet : 13/12/1989- DEBRIDAT ENFANT ET NOURRISSON 4,8 mg/ml, granulé pour suspension buvable en flacon : 04/06/1996- DEBRIDAT 200 mg, comprimé pelliculé : 03/05/2002 Rectificatifs AMM des 10/06/2016 et 07/09/2016. |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste II |
| Classification ATC | 2016 A Voies digestives et métabolisme A03 Médicaments pour les désordres fonctionnels gastro-intestinaux A03A Médicaments pour les désordres fonctionnels gastro-intestinaux A03AA Anticholinergiques de synthèse : esters avec groupement amine tertiaire A03AA05 trimébutine |

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 21/01/2015, la Commission a considéré que le SMR les spécialités DEBRIDAT restait :

- **faible** dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et le traitement symptomatique des douleurs, troubles du transit et inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux.
- **insuffisant** dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires.

Suite à la publication au Journal officiel du 02/10/2015, l'indication « traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires » n'est désormais plus prise en charge ou remboursée par l'assurance maladie (aux assurés sociaux et pour l'usage des collectivités et divers services publics).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique :

- des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires,
- des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

La trimébutine (DEBRIDAT et génériques) fait l'objet d'une réévaluation de son rapport bénéfice/risque dans le cadre du programme de l'ANSM de réévaluation des anciennes autorisations de mise sur le marché (courrier de l'ANSM du 21/01/2015, courrier de réponse de Pfizer du 29/05/2015).

La Commission du suivi du rapport bénéfice/risque de l'ANSM a récemment considéré que « les données d'efficacité de la trimébutine reposaient sur un usage empirique et des études anciennes et de qualité méthodologique faible et que, chez l'enfant, le niveau de preuve est très faible et repose essentiellement sur une extrapolation des données disponibles¹. » Selon cette Commission, le rapport bénéfice/risque de la trimébutine par voie orale :

- reste favorable dans le « traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux. »
- **est défavorable dans le « traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires. »**
- **est défavorable chez l'enfant de moins de 2 ans.**

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Depuis la précédente évaluation, aucun nouveau PSUR n'est disponible.

► **La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé** (cf. ci-dessus) « s'est inquiétée de la toxicité neurologique et cardiaque de la trimébutine mise en évidence à l'occasion de surdosages ou chez l'enfant de moins de 2 ans. En cas d'ingestion massive, la toxicité cardiovasculaire et neurologique peut être à l'origine de décès. »

► La Commission a également constaté un profil d'effets indésirables dominé par les effets cutanés et immunologiques (cas d'anaphylaxie et de dermite de contact).

► La trimébutine est un antispasmodique musculotrope stimulant la motricité intestinale aux propriétés d'agoniste enképhalinergique. De rares observations d'abus et de dépendance ont été rapportées par les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance français après administration par voie injectable². Il est demandé au laboratoire (courrier du 11/04/2017) d'ajouter les cas d'abus et de dépendance dans la rubrique « événements indésirables » pour la seule présentation de la forme injectable.

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

- DEBRIDAT est désormais contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un excipient.
- La rubrique Effets indésirables mentionne les risques suivants :
 - o « prurit, urticaire, œdème de Quincke et exceptionnellement de choc anaphylactique.

¹ Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de trimébutine (DEBRIDAT et ses génériques) ou de l'association trimébutine/ruscogénine (PROCTOLOG) Commission de suivi du rapport entre les bénéfices/risques des produits de santé. Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé. Séance du 5 avril 2016.

² Trimebutine: abuse, addiction and overdose. Prescrire Int. 2013;22:241-2.

- éruption maculopapuleuse généralisée, érythèmes, réactions eczématiformes et exceptionnellement réactions cutanées sévères comprenant des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème polymorphe, toxidermie fébrile. »

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2016), DEBRIDAT a fait l'objet de 1 716 516 prescriptions réparties comme suit :

- 832 090 prescriptions de DEBRIDAT 200 mg
- 532 908 prescriptions de DEBRIDAT ENFANT ET NOURRISSON 4,8 mg/ml
- 256 154 prescriptions de DEBRIDAT, granulés pour suspension buvable en sachet
- 97 364 prescriptions de DEBRIDAT 100 mg

DEBRIDAT est majoritairement prescrit dans les gastroentérites et colites d'origine infectieuse (31% des prescriptions) puis dans les douleurs abdominales (19% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les troubles fonctionnels intestinaux et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Les troubles fonctionnels intestinaux (TFI) se définissent selon les critères internationaux actuels (Rome III) par des symptômes qui évoluent depuis plus de 6 mois et surviennent au moins 3 jours par mois lors d'une évaluation trimestrielle. La plainte principale qui amène le malade à consulter est une douleur abdominale que l'exonération soulage habituellement. Au second plan, viennent des troubles du transit³. Les TFI ont fait l'objet de consensus successifs concernant leurs critères diagnostiques (critères de Rome III actuellement en vigueur⁴). Le diagnostic des TFI est avant tout un diagnostic d'élimination, posé après avoir éliminé une pathologie organique sous-jacente (principalement maladie de Crohn ou cancer colique).

L'objectif principal dans la prise en charge des TFI est la régularisation du transit intestinal et la diminution des douleurs. La stratégie thérapeutique vise à soulager le symptôme prédominant (constipation, diarrhée ou douleur). En premier lieu, le traitement des TFI réside dans des mesures hygiéno-diététiques :

- éviter les aliments susceptibles d'exacerber les symptômes,
- faire régulièrement de l'exercice physique,
- en cas de constipation, augmenter la part des fibres dans le régime alimentaire^{5,6}.
- en cas de diarrhée, diminuer la part des fibres, des glucides indigestes, des fruits et de la caféine.

Le résultat de ces mesures n'est souvent pas optimal et pourrait être renforcé par l'éducation thérapeutique.

Si ces mesures s'avèrent insuffisantes, la prescription d'un antispasmodique peut être envisagée. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21/01/2015, la place de DEBRIDAT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée chez l'adulte. Les antispasmodiques sont un traitement de 1^{ère} intention pour la médecine de premier recours, notamment quand la douleur abdominale et les ballonnements sont les symptômes prédominants⁷.

³ Ducrotté P. Irritable bowel syndrome: dietary and pharmacological therapeutic options. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33: suppl 1:s68-78.

⁴ Drossman DA, guest editor. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-90

⁵ Mertz H-R. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2003;349: 2136 -2146.

⁶ Spiller RC. Treatment of irritable bowel syndrome. *Curr treat options gastroenterol* 2003;6:329-337.

⁷ Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007; 56:1770-1798.

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 21/01/2015 sont modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Troubles fonctionnels intestinaux chez l'adulte et l'enfant

► Les troubles fonctionnels intestinaux (TFI) correspondent à des troubles du transit (diarrhée, constipation ou alternance) associés à des douleurs abdominales et à des ballonnements (météorisme). Le diagnostic des TFI est avant tout un diagnostic d'élimination, posé après avoir éliminé une pathologie organique sous-jacente. Ces troubles surviennent par poussées et de manière répétée. Les troubles fonctionnels intestinaux sont sans gravité mais peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables reste faible chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 2 ans. **Le rapport efficacité/effets indésirables de la trimébutine per os est défavorable chez l'enfant de moins de 2 ans.**

► Il existe des alternatives thérapeutiques, les autres antispasmodiques chez l'adulte. Chez le nourrisson, il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

► L'objectif principal dans la prise en charge est la régularisation du transit intestinal, principalement par l'application de règles hygiéno-diététiques et la diminution des douleurs. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans, ces spécialités sont des médicaments de 1^{ère} intention, après le respect de règles hygiéno-diététiques. Elles n'ont plus de place dans la prise en charge des enfants de moins de 2 ans.

5.1.2 Troubles fonctionnels des voies biliaires chez l'adulte et chez l'enfant

► Les troubles fonctionnels des voies biliaires correspondent à des épisodes de douleurs sévères épigastriques ou de l'hypochondre droit, sans cause organique. L'évolution de ces troubles est chronique et s'effectue par poussées. Ils associent une anomalie fonctionnelle de la vidange de la vésicule biliaire et/ou une anomalie fonctionnelle du sphincter d'Oddi. Les troubles fonctionnels des voies biliaires sont sans gravité et n'entraînent pas de dégradation marquée de la qualité de vie.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

► Ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie de prise en charge de ces affections.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités DEBRIDAT reste :

- **faible** dans les indications : traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif, traitement symptomatique des douleurs, troubles du transit et inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 2 ans.

- **insuffisant** dans l'indication du traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires.

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 chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 2 ans dans les indications AMM suivantes : « traitement symptomatique :

- des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif,
- des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux. »

► **Taux de remboursement proposé : 15 %.**

► **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM chez l'enfant de moins de 2 ans.

Pour rappel, DEBRIDAT n'est plus remboursable et n'est plus agréée aux Collectivités dans l'indication AMM « traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires » (JO du 02/10/2015 une restriction du champ du remboursement de DEBRIDAT et de ses génériques suite à l'avis de la transparence du 21/01/2015).

► **Portée de l'avis :**

Tenant compte des arguments ayant fondé cette conclusion, la Commission émet également un avis défavorable au maintien de l'agrément aux collectivités dans les indications AMM chez l'enfant de moins de 2 ans c'est-à-dire dans le « traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif » et dans « le traitement symptomatique des troubles des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux ».

Cet avis s'applique aux génériques de DEBRIDAT inscrits sur la liste des spécialités remboursables et/ou agréées aux collectivités.