



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 février 2008

TIORFANOR 175 mg, comprimés
Plaquettes thermoformées PVC PVDC aluminium
B/12 : code CIP 382 003.4

Laboratoire BIOPROJET PHARMA

Racécadotril
Liste II

Date de l'AMM : 26 octobre 2007 (procédure nationale)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Racécadotril

1.2. Indication

Traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte.

1.3. Posologie

Voie orale

Un comprimé d'emblée, quel que soit le moment, puis un comprimé matin et soir ; soit 2 comprimés par jour.

Le traitement ne devra pas être poursuivi au delà de 7 jours.

Populations particulières :

Sujet âgé : un ajustement posologique ne semble pas justifié chez le sujet âgé.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

A : voies digestives et métabolisme
A07 : antidiarrhéiques
A07X : autres antidiarrhéiques (Antisécrétoires)
A07XA : autres antidiarrhéiques
A07XA04 : racécadotril

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Le racécadotril est commercialisé dans la même indication, traitement symptomatique de la diarrhée de l'adulte, sous forme de gélules dosées à 100mg en 3 doses quotidiennes (TIORFAN 100mg gélule).

2.2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte :

IMODIUM (Lopéramide - Ralentisseur du transit intestinal sans atropine) et ses génériques
SMECTA (Argiles - Diosmectite)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité de TIORFANOR (racécadotril) 175mg x2/j dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte a été évaluée dans deux études *versus* TIORFAN (racécadotril) 100mg x3/j, une méta analyse et une méta régression.

- Etude P04-02 : étude de phase III contrôlée *versus* TIORFAN (100 x3/j), randomisée en double aveugle. Hypothèse de non infériorité.
- Etude P05-12 : étude de phase III contrôlée *versus* TIORFAN (100 x3/j), randomisée en double aveugle. Hypothèse de supériorité.
- Méta analyse (non publiée) à partir des données individuelles des 2 études de phase III P04-02 et PO5-12.
- Méta régression (non publiée) réalisée à partir d'études venant principalement des bases de données Cochrane (CENTRAL), MEDLINE et EMBASE. Les comparateurs étaient racécadotril 175mg x2/j, racécadotril 100mg x3/j ou lopéramide.

3.1. Efficacité

3.1.1 Etude P04-02

Objectifs : comparer l'efficacité et la tolérance de racécadotril : 1 comprimé à 175mg x 2/j *versus* 1 gélule à 100mg x 3/j dans le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë présumée d'origine infectieuse chez 221 patients.

Méthodologie : étude contrôlée *versus* racécadotril 100mg x3/j, randomisée en double insu. Hypothèse de non infériorité (l'infériorité était vérifiée si l'estimation la plus défavorable de la différence entre les produits ne dépassait pas 1 selle en faveur du produit de référence).

Critères d'inclusion : l'étude a été réalisée chez des patients suivis en ambulatoire :

- de sexe masculin ou féminin,
- âgés de 18 ans au moins,
- présentant une diarrhée aiguë, présumée d'origine infectieuse, définie par la survenue brutale d'une augmentation du nombre de selles caractérisée par les 3 critères obligatoires suivants :
 - émission d'au moins 3 selles molles ou liquides dans les dernières 24 heures,
 - ancienneté de la diarrhée (première selle diarrhéique) d'au moins 24 heures,
 - ancienneté de la diarrhée (première selle diarrhéique) d'au plus 3 jours.

Critères de non inclusion :

- présence de sang et/ou de pus dans les selles,
- nécessité d'un traitement antibiotique,
- pathologie gastro-intestinale chronique évolutive, diarrhée chronique,
- introduction, dans les 8 jours précédant l'inclusion, d'un traitement susceptible d'entraîner de la diarrhée,
- patients ayant reçu pendant plus de 24 h au cours des 3 jours précédant l'inclusion, un traitement antidiarrhéique,
- immuno dépression, positivité HIV connue,
- insuffisance hépato-cellulaire ou rénale sévère connue,
- pathologie maligne évolutive ou maladie évolutive non stabilisée,

- intoxication de quelque nature que ce soit, alcoolisme compris,
- allergie connue au racécadotril,
- pathologie concomitante susceptible de perturber l'adhésion au protocole,

Traitements : les patients ont été répartis en 2 groupes.

Le traitement évalué était le racécadotril à 175mg x 2/j (comprimés, groupe C175 comprenant 110 patients).

Le traitement de référence était le racécadotril à 100mg x 3/j (Gélules de TIORFAN, groupe G100 comprenant 111 patients)

Le traitement a été administré jusqu'à la guérison¹ des patients, sans dépasser 7 jours.

Critère principal d'évaluation : nombre de selles diarrhéiques (molles ou liquides) évalué à partir du carnet d'auto-évaluation :

- pour les patients guéris, il s'agissait du nombre de selles diarrhéiques émises entre le début du traitement et la guérison.
- pour les patients non guéris, il s'agissait du nombre total de selles diarrhéiques émises pendant la durée du traitement.
- pour les patients sortis prématurément de l'étude pour une aggravation de la diarrhée (nombre de selles > à la valeur d'inclusion après 48 heures de traitement) ou pour la survenue d'événement intercurrent nécessitant l'arrêt de la participation à l'étude selon l'investigateur ou le patient, la dernière valeur quotidienne connue (nombre de selles dans les dernières 24 heures précédant la sortie prématurée d'étude) a été reportée jusqu'à J7.

Critère secondaire : la durée de la diarrhée sous traitement a été étudiée parmi les critères secondaires.

Résultats :

Population : le nombre de patients inclus et analysé en intention de traiter a été de 221, 121 femmes et 100 hommes, âgés de 41 ans en moyenne.

Population en intention de traiter (ITT) : 111 dossiers (groupe G100)

110 dossiers (groupe C175)

Population en analyse per-protocole (PP) : 106 dossiers ont été analysés dans chacun des deux groupes.

Les caractéristiques des patients dans les deux groupes étaient comparables.

Efficacité versus comparateur actif:

Le pourcentage de guérison à J7 a été de 100% avec TIORFANOR (C175) et 96,4% avec TIORFAN (G100).

¹ La guérison était définie, à partir du début du traitement, par la survenue d'une période de 12 heures sans selle ou par l'émission de 2 selles normales consécutives.

Tableau 1 : Résultats du critère principal chez des patients sous racécadotril comprimés à 175mg (C175) ou sous racécadotril gélules à 100mg (G100)

Population	Groupe thérapeutique	N	Moyenne ± DS	MMC ¹ ± ESM	IC 95%	p ²
ITT	C175	110	4.0 ± 3.8	1.89 ± 0.10		
	G100	111	6.2 ± 11.2	2.19 ± 0.10		
	Différence (C-G)			-0.31 ± 0.15	[-0.59 ; -0.02]	<0.0001
PP	C175	106	3.7 ± 3.1	1.85 ± 0.08		
	G100	106	4.6 ± 4.1	2.05 ± 0.08		
	Différence (C-G)			-0.18 ± 0.12	[-0.41 ; 0.05]	<0.0001

¹Moyennes des moindres carrés : données transformées par la racine carrée et ajustées en fonction de la sévérité à l'inclusion.

²Selon une limite de non-infériorité de 0.40 sur les données transformées par la racine carrée.

TIORFANOR (C175) n'a pas été inférieur au racécadotril 100 mg x3/j selon le nombre de selles diarrhéiques, en intention de traiter et en per-protocole (hypothèse de non infériorité : IC 95%; seuil $\delta=-1$ selle).

La durée actuarielle de la diarrhée (critère secondaire) a été de 13.7h dans le groupe C175 *versus* 17.5h pour le groupe G100.

3.1.2 Etude P05-12

Objectifs : comparer l'efficacité et la tolérance du racécadotril : 1 comprimé à 175mg x 2/j *versus* 1 gélule à 100mg x 3/j dans le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë présumée d'origine infectieuse.

Méthodologie : étude contrôlée *versus* racécadotril 100mg x3/j, randomisée en double insu. Hypothèse de supériorité.

Critères d'inclusion : l'étude a été réalisée chez des patients suivis en ambulatoire :

- de sexe masculin ou féminin,
- âgés de 18 ans au moins,
- présentant une diarrhée aiguë, présumée d'origine infectieuse, définie par la survenue brutale d'une augmentation du nombre de selles caractérisée par les 3 critères obligatoires suivants :
 - émission d'au moins 3 selles molles ou liquides dans les dernières 24 heures,
 - ancienneté de la diarrhée (première selle diarrhéique) d'au moins 24 heures,
 - ancienneté de la diarrhée (première selle diarrhéique) d'au plus 3 jours.

Critères de non inclusion :

- présence de sang et/ou de pus dans les selles,
- nécessité d'un traitement antibiotique,
- pathologie gastro-intestinale chronique évolutive, diarrhée chronique,
- introduction dans les 8 jours précédant l'inclusion, d'un traitement susceptible d'entraîner de la diarrhée,
- patients ayant reçu pendant plus de 24 h au cours des 3 jours précédant l'inclusion, un traitement antidiarrhéique,
- immuno dépression, positivité HIV connue,
- insuffisance hépato-cellulaire ou rénale sévère connue,
- pathologie maligne évolutive ou maladie évolutive non stabilisée,
- intoxication de quelque nature que ce soit, alcoolisme compris,

- allergie connue au racécadotril,
- pathologie concomitante susceptible de perturber l'adhésion au protocole,

Traitements : les patients ont été répartis en deux groupes.

Le traitement évalué était le racécadotril à 175mg x 2/j (comprimés, groupe C175 comprenant 117 patients).

Le traitement de référence était le racécadotril (gélules TIORFAN) à 100mg (groupe G100) x3/j (gélules de TIORFAN, groupe G100 comprenant 118 patients).

Le traitement a été administré jusqu'à la guérison des patients, sans dépasser 7 jours.

Critère principal d'évaluation : nombre total de selles diarrhéiques (molles ou liquides) évalué à partir du carnet d'auto-évaluation, chaque selle a été pondérée par sa consistance selon la méthode de calcul de Powell-Tuck : normale (moulée)=0, molle =1, liquide=2.

- pour les patients guéris, il s'agissait du nombre de selles diarrhéiques émises entre le début du traitement et la guérison².
- pour les patients non guéris, il s'agissait du nombre total de selles diarrhéiques émises pendant la durée du traitement.
- pour les patients sortis prématurément de l'étude pour une aggravation de la diarrhée (nombre de selles > à la valeur d'inclusion après 48 heures de traitement) ou pour la survenue d'événement intercurrent nécessitant l'arrêt de la participation à l'étude selon l'investigateur ou le patient, la dernière valeur quotidienne connue (nombre de selles dans les dernières 24 heures précédant la sortie prématurée d'étude) a été reportée jusqu'à J7.

Critère secondaire : la durée de la diarrhée sous traitement a été étudiée parmi les critères secondaires.

Résultats :

Population : le nombre de patients inclus a été de 235 patients, 129 femmes et 106 hommes, âgés de 42 ans en moyenne.

Population en intention de traiter (ITT) : 118 dossiers (groupe G100)
117 dossiers (groupe C175)

Population en analyse per-protocole (PP) : 114 dossiers ont été analysés dans chacun des deux groupes.

Les caractéristiques des patients dans les deux groupes étaient comparables.

Efficacité versus comparateur actif :

Le pourcentage de guérison à J7 a été de 100% en PP dans chacun des deux groupes et de 97% en ITT.

² La guérison était définie, à partir du début du traitement, par la survenue d'une période de 12 heures sans selle ou par l'émission de 2 selles normales consécutives.

Tableau 2 : Résultats du critère principal chez des patients sous racécadotril comprimés à 175mg (C175) ou sous racécadotril gélules à 100mg (G100)

Population	Groupe thérapeutique	N	Moyenne ¹ [min-max]	MMC (IC 95%) ²	p
ITT	C175	117	9.5 [0 - 70]		
	G100	118	14.4 [0 - 98]		
	Différence (C-G) ³			-4.8 [-8.58 ; -1.02]	0.003
PP	C175	114	8.1 [0 - 62]		
	G100	114	11.9 [0 - 62]		
	Différence (C-G) ³			-3.62 [-6.03 ; -1.22]	0.003

¹ Nombre total de selles diarrhéiques jusqu'à la guérison - exprimés en moyenne [min-max] selon l'index de Powell-Tuck

² Moyenne des moindres carrés : données transformées par la racine carrée et ajustées en fonction de la sévérité à l'inclusion.

³ Différence C-G : Différence dans le nombre total de selles diarrhéiques jusqu'à la guérison.

La réduction du nombre total de selles non moulées (molles ou liquides) jusqu'à guérison (critère principal) a été statistiquement plus importante dans le groupe C175 que dans le groupe G100 (population en ITT : C-G= -4.8 [-8.58 ; -1.02]).

La durée de la diarrhée (critère secondaire) sous traitement a été de 32.9 h ± 35.6 pour le groupe C175 et de 45.3h ± 37.9 pour le groupe G100 (Hazard ratio de la population en ITT : 1.378 [1.06 ; 1.791] ; p=0.0125)

3.1.3 Autres données

3.1.3.a Méta analyse

Méthodologie : une méta analyse non publiée, fournie par le laboratoire, a été réalisée à partir des données individuelles des 2 études cliniques en utilisant un modèle à effet aléatoire.

Critère principal d'évaluation : le nombre total de selles diarrhéiques jusqu'à la guérison

Critère secondaire : le délai de guérison ou intervalle entre le début du traitement et l'heure de la dernière selle diarrhéique.

Résultats :

Etudes : le nombre de patients inclus était de 456 (2 études de phase III).
Population en intention de traiter (ITT) : 229 patients (racécadotril 175mg x2/j)
227 patients (racécadotril 100mg x3/j)

Efficacité versus comparateur actif : l'effet traitement est significatif avec une diminution du nombre total de selles diarrhéiques jusqu'à la guérison (NSD) de -2 [-3.21, -0.78] (p<0.01). Les mêmes résultats ont été obtenus que l'analyse ait été faite en intention de traiter (ITT) ou en per-protocole (PP).

Tableau 3 : Méta analyse sur le critère principal, le nombre total de selles diarrhéiques jusqu'à la guérison (NSD)

	ITT			PP				
	Coeff.	IC 95%	P	Coeff.	IC 95%	P		
NSD à l'inclusion	0.56	0.33	0.80	0.28	0.12	0.44	<0.001	
NSD Traitement	-2.00	-3.21	-0.78	<0.001	-1.57	-2.42	-0.73	0.001

Sur les critères secondaires considérés à titre exploratoire, les résultats ont montré une durée moyenne de la diarrhée de 35.5 heures dans le groupe G100 et 25.4 heures (SD : ±29.4) dans le groupe C175. Le Hazard Ratio observé a été de 0.73 [0.60 ; 0.87] (p=0.001) confirmant l'effet traitement en ITT.

Tableau 4: Méta analyse sur la durée de la diarrhée

	ITT			PP			
	HR ¹	IC 95%	P	HR ¹	IC 95%	P	
Durée de la diarrhée	0.73	0.60	0.87	0.76	0.62	0.91	0.008

¹ Hazard Ratio

3.1.3.b Méta régression

Objectifs : comparaison de l'efficacité du racécadotril 175mgx2/j à d'autres traitements, dans la diarrhée aiguë de l'adulte.

Méthodologie : méta régression non publiée incluant toutes les études contrôlées et randomisées, publiées ou non, sans restriction de langage. Les bases de données recherchées ont été celles de la Cochrane (CENTRAL), MEDLINE et EMBASE principalement.

Traitement : racécadotril 175mg x2/j ou racécadotril 100mg x3/j ou loperamide *versus* placebo.

Critère principal d'évaluation : estimation de la taille de l'effet dans les études par le calcul de la différence moyenne standardisée.

Résultats

Etudes : l'estimation de la taille de l'effet (ES), définie comme le critère principal, manquait de pertinence clinique selon les auteurs. Les résultats ont donc été interprétés selon les critères principaux utilisés dans la diarrhée aiguë, soit la durée et le nombre de selles diarrhéiques jusqu'à la guérison, *versus* placebo. Au total, 12 études (2 380 patients) ont été incluses dans la méta analyse, dont 7 répondaient au critère « durée de la diarrhée » et 9 au critère « nombre de selles diarrhéiques ».

Efficacité *versus* placebo

Les résultats ont montré une réduction de la durée moyenne de la diarrhée aiguë de 17.9% [IC 95% : -24.9, -10.8] dans le groupe sous RACÉCADOTRIL100mg x3/j ou LOPERAMIDE et de 33.1% [-46.1, -18] pour le groupe sous TIORFANOR 175mg x2/j *versus* placebo.

Le nombre moyen de selles diarrhéiques a été réduit de 19.3% [IC 95% : -27.0, -11.7] dans le groupe sous RACÉCADOTRIL 100mg x3/j ou LOPERAMIDE et de 35.2% [IC 95% : -50.5, -19.8] pour le groupe sous TIORFANOR 175mg x2/j *versus* placebo.

Tableau 5: Efficacité des traitements *versus* placebo dans la diarrhée aiguë

	racécadotril 100mg x3/j ou loperamide	TIORFANOR 175mg x2/j
Réduction moyenne relative de la durée en % [IC 95%]	-17.9 [-24.9, -10.8]	-33.1 [-46.1, -18.0]
Réduction moyenne relative du nombre de selles diarrhéiques en % [IC 95%]	-19.3 [-27.0, -11.7]	-35.2 [-50.5, -19.8]

3.2. Tolérance

Les données de tolérance de TIORFANOR 175mg x2 comprimé reposent sur deux études de pharmacocinétique et deux études cliniques. Au cours des études cliniques de TIORFANOR 175mg, réalisés sur 456 adultes, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une constipation et une céphalée, de fréquence comprise entre 1 et 2%. Ces effets indésirables sont mentionnés dans le RCP en tant qu'effets indésirables fréquents.

Sur la base de l'étude P04-02, un rapport public d'évaluation de l'AFSSAPS (novembre 2007) a conclu que le schéma thérapeutique à base de racécadotril (175mg x2/j) était associé à un risque légèrement majoré de survenue d'effets indésirables par rapport au schéma thérapeutique à base de racécadotril (100mg x3/j). Dans l'ensemble, ces effets indésirables n'avaient pas présenté de critère de gravité et reflétait globalement la bonne tolérance du racécadotril. Cette étude soulignait néanmoins des cas de céphalées avec le dosage à 175mg, qui n'avaient pas été signalés avec racécadotril 100mg.

3.3. Conclusion

Les deux études cliniques rapportées ont été randomisées, en double insu avec double placebo et multicentrique, comparant le racécadotril 175mg x2/j à un comparateur actif (racécadotril 100mg x3/j). Les patients inclus dans la population étudiée avaient plus de 18 ans et présentaient une diarrhée aiguë d'origine présumée d'origine infectieuse.

Sur le critère principal « nombre de selles non moulées avant guérison » et sur le critère secondaire « durée de la diarrhée », une étude a montré une non infériorité et l'autre une supériorité du racécadotril comprimés à 175mg 2 fois par jour *versus* racécadotril gélules à 100mg trois fois par jour. La méta analyse fournie par le laboratoire et réalisée à partir des données individuelles de ces deux études, a montré une réduction moyenne relative de la durée de la diarrhée aiguë et du nombre de selles diarrhéiques pour le groupe racécadotril 175mg x2/j.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés (entre 1 à 2%) avec la spécialité TIORFANOR (175 x2/j) sont la constipation et les céphalées.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La prise en charge de la diarrhée aiguë est très majoritairement ambulatoire. Les diarrhées aiguës durent quelques jours et sont le plus souvent d'origine virale, plus rarement bactérienne (germe lui-même ou sa toxine), exceptionnellement parasitaire dans notre pays. Le risque principal en cas de diarrhée est la déshydratation liée aux pertes hydroélectrolytiques.

Dans les cas peu sévères qui sont les plus fréquents, la diarrhée entraîne une dégradation temporaire de la qualité de vie.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Dans la mesure où le traitement de première intention des diarrhées aiguës est la réhydratation, TIORFANOR occupe la place d'un traitement d'appoint dans la stratégie thérapeutique de cette maladie.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Les diarrhées aiguës de l'adulte sont des situations fréquentes mais qui représentent un fardeau de santé publique faible du fait de leur faible gravité en général.

L'amélioration de la prise en charge des diarrhées aiguës de l'adulte ne constitue pas un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu de cette nouvelle posologie de racécadotril d'impact en termes de morbidité et de qualité de vie de ces patients.

Au vu de ces éléments, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour TIORFANOR.

Le Service Médical Rendu par cette spécialité est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La commission de la transparence ne peut reconnaître un progrès thérapeutique à une augmentation posologique d'un produit déjà existant. En conséquence, TIORFANOR 175 mg comprimés n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres médicaments utilisés dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte, et en particulier par rapport à TIORFAN.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif de la prise en charge de la diarrhée aiguë est de lutter contre la déshydratation, plus particulièrement chez les sujets à risque.

La réhydratation par voie orale à l'aide des solutés contenant des électrolytes et du glucose constitue la base de la prise en charge de la diarrhée. Dans les cas de déshydratations sévères, on utilise la voie intra-veineuse.

En complément de la réhydratation, un traitement anti-infectieux est recommandé dans certaines diarrhées infectieuses d'origine bactérienne. Les antibiotiques utilisés dépendent du germe identifié.

Diarrhée du voyageur (ou *turista*)

La prévention de la diarrhée du voyageur repose sur le respect des mesures générales d'hygiène. Pour corriger ou éviter la déshydratation, il est important de boire abondamment et, si la diarrhée est profuse, d'utiliser des solutés de réhydratation orale. Les formes légères de l'adulte peuvent être atténuées et écourtées par la prise d'un anti-diarrhéique moteur ou sécrétoire. Pour une information plus complète, il convient de se reporter aux recommandations du BEH (cf BEH n°24-25/2005³).

4.4. Population cible

La population cible de TIORFANOR est représentée par l'ensemble des patients dans l'indication « traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte ». Selon le réseau Sentinelles (2006), le taux d'incidence annuelle est estimée à 8 650 cas pour 100 000 habitants, soit une incidence annuelle estimée de 5 270 000 personnes [IC 95% : 5 160 000 ; 5 380 000]. La tranche d'âge des patients supérieure à 15 ans représente 3 390 000⁴ personnes.

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 des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 35%

³ InVS, Santé d'es voyageurs et recommandations sanitaires 2005, BEH n°24-25/2005, p.117-127

⁴ Sur un total de 5 049 248 patients, soit 85.3% des cas totaux.