



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

6 avril 2011

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

**B/1 flacon en verre avec mesurette graduée (CIP : 341 048-3)**

**DEBRIDAT, granulé pour suspension buvable en flacon**

**B/1 flacon en verre brun avec gobelet(s) doseur(s) (CIP : 302 825-2)**

**DEBRIDAT, granulé pour suspension buvable en sachet**

**B/30 sachets (CIP : 335 956-9)**

**DEBRIDAT 100 mg, comprimé pelliculé**

**B/30 (CIP : 339 046-7)**

**DEBRIDAT 200 mg, comprimé pelliculé**

**B/30 (CIP : 359 194-1)**

**Laboratoire PFIZER**

Trimébutine (maléate)

Code ATC : A03AA05 (médicaments pour les troubles fonctionnels intestinaux)

Liste II

Dates des AMM :

DEBRIDAT ENFANT ET NOURRISSON 4,8 mg/ml, granulé pour suspension buvable en flacon : AMM initiale 04/06/1996

DEBRIDAT, granulés pour suspension buvable en flacon : AMM initiale 04/09/1975 (validée le 13/12/1989)

DEBRIDAT, granulés pour suspension buvable en sachet : AMM initiale 04/09/1975 (validée le 13/12/1989)

DEBRIDAT 100 mg, comprimé pelliculé : AMM initiale 08/07/1974 (validée le 10/01/1989)

DEBRIDAT 200 mg, comprimé pelliculé : AMM initiale 03/05/2002

Motif de la demande : Réévaluation du Service Médical Rendu conformément à l'article R. 163-21 du Code de la sécurité sociale dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels intestinaux.

*L'indication « douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires » n'est pas concernée par la réévaluation du SMR du présent avis.*

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Trimébutine (maléate)

### 1.2. Indications

« 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. »

### 1.3. Posologie

Cf RCP

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

A	Voies digestives et métaboliques
A03	médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux
A03AA	médicaments pour les troubles fonctionnels intestinaux
A03AA05	Trimébutine

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique (remboursables)

Les antispasmodiques appartenant à la classe des musculotropes sont présentés en ANNEXE 1.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres médicaments utilisés dans les troubles fonctionnels digestifs et notamment les antalgiques non opioïdes.

## 3. RAPPEL DU DERNIER AVIS DE LA COMMISSION DE TRANSPARENCE

### Avis du 6 février 2008 (renouvellement d'inscription) :

dans l'indication «TFI», la CT avait conclu :

#### « Troubles fonctionnels intestinaux

Les troubles fonctionnels intestinaux correspondent à des troubles du transit (diarrhée, constipation ou alternance) associés à des douleurs abdominales et à des ballonnements (météorisme), sans cause organique. L'évolution de ces troubles est chronique et s'effectue par poussées. Les troubles fonctionnels intestinaux 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.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités est faible ».

## 4. ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

### 4.1. Efficacité

Il n'y a pas eu de nouvelle donnée d'efficacité transmise par le laboratoire. Le précédent avis reposait sur les résultats de la méta analyse de Poynard, publiée en 2001<sup>1</sup>. Cette méta analyse avait évalué l'efficacité de 6 antispasmodiques (dont la mébévérine, le pinavérium et la trimébutine, 3 produits commercialisés en France) dans le traitement des troubles fonctionnels intestinaux (TFI). Pour la trimébutine, il avait été observé une différence significative par rapport au placebo sur l'amélioration globale des symptômes. Cependant, aucune différence significative n'avait été observée sur la douleur abdominale.

La méta analyse COCHRANE de 2005<sup>2</sup> avait évalué l'efficacité de la classe des antispasmodiques (dont la mébévérine, le pinavérium et la trimébutine) dans le traitement des TFI. Pour la trimébutine, une efficacité minime par rapport au placebo avait été observée sur la douleur abdominale (RR=1,32 [1,07 ; 1,64]), sans différence statistiquement significative sur l'amélioration globale des symptômes.

Les résultats de ces méta analyses sont difficilement interprétables (essais anciens, méthodologiquement critiquables, de petite taille et dont le suivi reste généralement trop court).

### 4.2. Effets indésirables

Les données de tolérance évaluant la période du 1<sup>er</sup> mai 2008 au 31 mai 2009<sup>3</sup> ne font pas état de nouvelle information pouvant modifier le profil de tolérance de DEBRIDAT.

Le département de Pharmacovigilance de l'Afssaps a été informé de la survenue de trois cas graves d'intoxications médicamenteuses volontaires dont un décès avec DEBRIDAT seul ou en association à d'autres médicaments. Un des cas est en cours de publication.

Ce signal est en cours d'investigation complémentaire et n'a pas encore fait l'objet de mesure particulière.

Le RCP stipule que « lors des études cliniques ont été décrits de rares cas de réactions cutanées.

Granulés pour suspension buvable : en raison de la présence de jaune orangé, risque de réactions allergiques ».

<sup>1</sup> Poynard T. et al. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15 :355-61.

<sup>2</sup> Quartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J, Rubin G, de Wit N. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD003460. DOI:10.1002/14651858.CD003460.pub2.

<sup>3</sup> PSUR (*Periodic safety Update Report*) évaluant la période du 1<sup>er</sup> mai 2008 au 31 mai 2009

## 5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon le panel de l'EPPM de la société IMS, les prescriptions à base de trimébutine représentaient plus de 2,92 millions de prescriptions annuelles (cumul annuel Aout 2010). Les médecins généralistes libéraux étaient les prescripteurs majoritaires (92% des prescriptions), puis les pédiatres (5%) et les gastro-entérologues libéraux (3% des prescriptions).

En 2010, la spécialité DEBRIDAT représentait 70% des prescriptions totales de trimébutine avec plus de 2 millions de prescriptions. Dans environ 1/3 des prescriptions, les formes pharmaceutiques prescrites étaient des comprimés de 200 mg ou la forme granulé pour suspension buvable nourrisson.

Les posologies les plus prescrites étaient de 600 mg par jour (52% des prescriptions) soit 3 comprimés une fois par jour ou 1 comprimé trois fois par jour, ou 1,5 comprimés 2 fois par jour, ce qui est conforme au RCP.

Le diagnostic associé à la prescription était, dans 32% des cas, les diarrhées et gastro-entérites d'origine présumée infectieuse. Les autres diagnostics sont reportés dans le tableau ci dessous :

	Prescriptions annuelles	% de prescriptions annuelles
Diarrhées et gastro-entérite d'origine présumée infectieuse	662 100	32,40
Douleurs abdominales, autres et non précisées	462 432	22,63
Maladie de l'intestin	129 330	6,33
Constipation	119 889	5,87
Trouble fonctionnel de l'intestin sans précision	97 067	4,75

## 6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Réévaluation du service médical rendu

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.

L'objectif principal dans la prise en charge des TFI est la régularisation du transit intestinal, principalement par l'application de règles hygiéno-diététiques et la diminution des douleurs.

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 est faible.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention, après le respect de règles hygiéno-diététiques.

Il existe des alternatives thérapeutiques, les autres antispasmodiques.

*Intérêt de santé publique : le syndrome de l'intestin irritable est une pathologie fréquente qui impacte notablement la qualité de vie, mais sans critère de gravité. Il représente un fardeau de santé publique faible.*

*Les données disponibles montrent un impact faible de ces spécialités sur la réduction des symptômes et ne permettent pas de conclure à l'existence d'un impact sur l'amélioration de la qualité de vie.*

*Bien que la disponibilité de ces spécialités dans l'arsenal thérapeutique puisse théoriquement permettre aux patients d'éviter le recours à d'autres classes thérapeutiques plus à risque (comme les antidépresseurs), il n'est pas possible de déterminer un intérêt de santé publique pour ces spécialités.*

Le service médical rendu par ces spécialités est faible.

### 6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Les troubles fonctionnels intestinaux (TFI) se définissent selon les critères internationaux actuels (Rome III)<sup>12</sup> 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 transit<sup>4</sup>. Les TFI ont fait l'objet de consensus successifs concernant leurs critères diagnostiques (critères de Rome III actuellement en vigueur<sup>5</sup>).

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,

<sup>4</sup> Ducrotté P. Irritable bowel syndrome: dietary and pharmacological therapeutic options. *Gastroenterol clin biol.* 2009 ;33: suppl 1:s68-78.

<sup>5</sup> Drossman DA, guest editor. The functional gastrointestinal disorders and the Rome iii process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-90

- faire régulièrement de l'exercice physique,
- en cas de constipation, augmenter la part des fibres dans le régime alimentaire<sup>6,7</sup>.
- 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, il est possible de prescrire des antispasmodiques.

Les antispasmodiques apparaissent le traitement de première intention pour la médecine de premier recours, notamment quand la douleur abdominale et les ballonnements sont les symptômes prédominants<sup>8</sup>.

### 6.3. Population cible

Le syndrome de l'intestin irritable ou colopathie fonctionnelle représente la plus fréquente cause de troubles fonctionnels intestinaux.

La prévalence du syndrome de l'intestin irritable dépend fortement du pays et des critères diagnostiques utilisés dans les études, elle varie en effet de 1 % à 20 %<sup>9</sup>.

En France, deux études ont évalué la prévalence du syndrome de l'intestin irritable :

- dans une étude basée sur l'interrogatoire par auto-questionnaire de 20 000 sujets<sup>10</sup>, la prévalence du syndrome de l'intestin irritable défini selon les critères de Rome II a été de 4,7 % [4,36 %-5,04 %] ;
- dans une étude basée sur l'interrogatoire téléphonique de 8 221 sujets<sup>11</sup>, 23 % des personnes interrogées ont déclaré avoir eu des douleurs abdominales au cours des 12 derniers mois. La prévalence du syndrome de l'intestin irritable a été estimée à 12 % selon les critères de Manning (sans référence à la durée des symptômes et à 2,5 % avec notion de durée), 2,1 % selon Rome I et 1 % selon Rome II.

Aucune étude épidémiologique évaluant la prévalence du syndrome de l'intestin irritable selon les critères de Rome III<sup>12</sup> actuellement en vigueur n'a pu être identifiée. La prévalence du syndrome de l'intestin irritable selon Rome III devrait être supérieure à celle retrouvée avec les critères de Rome II, les critères de Rome III étant moins restrictifs sur la durée d'évolution des symptômes (les symptômes devant évoluer depuis 6 mois au moins selon Rome III contre un an avec les critères Rome II).

D'après Dapoigny<sup>9</sup>, la prévalence du syndrome de l'intestin irritable au sein de la population générale adulte peut être estimée actuellement à environ 8 %.

En considérant que la prévalence du syndrome de l'intestin irritable se situe entre 4 % et 8 % de la population générale adulte en France, la population cible de DEBRIDAT dans cette indication est estimée entre 2 et 4 millions de personnes.

### 6.4. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable au maintien de 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 « 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 » et aux posologies de l'AMM.

<sup>6</sup> Mertz H-R. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2136 –2146

<sup>7</sup> Spiller RC. Treatment of irritable bowel syndrome. *Curr treat options gastroenterol.* 2003 ; 6 :329-337.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> Dapoigny M. Irritable bowel syndrome: epidemiology/economic burden. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33 (suppl.1): 3-8.

<sup>10</sup> Dapoigny M. Irritable bowel syndrome in france : a common, debilitating, costly disorder. *European Journal Gastroenterology Hepatology* 2004, 16:995-1001.

<sup>11</sup> Bommelaer G, Poynard T, Le Pen C, Gaudin AF et al. Prevalence of irritable bowel syndrome (IBS) and variability of diagnosis criteria. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : 554-61

<sup>12</sup> Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1480-1491.

Dans l'indication des troubles fonctionnels des voies biliaires, la Commission de la transparence rappelle que lors de sa dernière évaluation, elle a estimé que le service médical rendu par DEBRIDAT était insuffisant.

6.4.1 Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

6.4.2 Taux de remboursement : 15 %

**ANNEXE 1 : Spécialités de la classe des « antispasmodiques »  
SMR attribués par la Commission de la Transparence**

Sont mentionnées *en italique* les indications non concernées par la présente réévaluation

SPECIALITE	DCI	INDICATIONS	SMR	DATE AVIS (TFI)
<b>DEBRIDAT</b>	Trimébutine (maléate)	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.  <i>- des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires</i>	faible	6 avril 2011
<b>DICETEL</b>	Pinaverium (bromure de)	- Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux  <i>- Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires</i>  <i>- Préparation au lavement baryté</i>	faible	6 avril 2011
<b>METEOSPASYL</b>	Alvérine citrate / Siméticone	Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme	faible	6 juillet 2011
<b>METEOXANE</b>	Siméthicone / Phloroglucinol hydraté	Traitement d'appoint des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme et diarrhées	faible	6 avril 2011

<p><b>SPASFON</b></p>	<p>Phloroglucinol Triméthylphloroglucinol</p>	<p>Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif.</p> <p><i>Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires.</i></p> <p><i>Traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires : coliques néphrétiques.</i></p> <p><i>Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie.</i></p> <p><i>Traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse en association au repos (indication inexistante pour la solution injectable)</i></p>	<p>faible</p>	<p>22 juin 2011</p>
<p><b>VISCERALGINE</b></p>	<p>Tiémonium (méthylsulfate)</p>	<p>Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées à des troubles fonctionnels du tube digestif.</p> <p><i>Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées à des troubles fonctionnels des voies biliaires.</i></p> <p><i>Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques et douloureuses des voies urinaires.</i></p> <p><i>Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës en gynécologie.</i></p>	<p>faible</p>	<p>6 avril 2011</p>

**GROUPE GÉNERIQUE « MEBEVERINE » 100 MG – 200 MG  
PRINCEPS DUSPATALIN \***

SPECIALITE	DCI	INDICATIONS	SMR	DATE AVIS
<b>DUSPATALIN : radié au 31 mars 2010 *</b>	mébévérine (chlorhydrate)	- Traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels du tube digestif - <i>Traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels des voies biliaires</i>	faible	31 mars 2010

\* En raison de l'arrêt du remboursement de DUSPATALIN, princeps de ces groupes génériques, la Commission de la Transparence réévalue le SMR des génériques remboursables.

SPECIALITE	DCI	INDICATIONS	SMR (TFI)	DATE AVIS
<b>COLOPRIV</b>			Insuffisant*	6 avril 2011
<b>CHLORHYDRATE DE MEBEVERINE MYLAN</b>			Insuffisant*	6 avril 2011
<b>MEBEVERINE BIOGARAN</b>			Insuffisant*	6 avril 2011
<b>MEBEVERINE EG</b>	mébévérine (chlorhydrate)	- Traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels du tube digestif	Insuffisant*	6 avril 2011
<b>MEVERINE QUALIMED</b>		- <i>Traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels des voies biliaires</i>	Insuffisant*	6 avril 2011
<b>MEBEVERINE TEVA</b>			Insuffisant*	6 avril 2011
<b>MEBEVERINE ZYDUS</b>			Faible	6 avril 2011
<b>SPASMOPRIV</b>			Faible	6 avril 2011

\*La Commission de la transparence a connaissance du fait que certaines spécialités à base de mébévérine comportent un excipient à effet notoire qui semble responsable d'effets indésirables graves. Elle considère que ces spécialités ne doivent pas faire l'objet d'une recommandation au remboursement.