COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

24 juillet 2013

SMECTA, poudre pour suspension buvable en sachet

30 sachets de 3,76 g (CIP : 34009 319 230-7 7)

60 sachets de 3,76 g (CIP : 34009 319 231-3 8)

Laboratoire IPSEN PHARMA

DCI	Diosmectite
Code ATC (2012)	A07BC05 (ADSORBANT INTESTINAL)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">• « Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'enfant et le nourrisson en complément de la réhydratation orale et chez l'adulte.• Traitement symptomatique de la diarrhée chronique.• Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections oeso-gastroduodénales et coliques. »

SMR	<p>Le SMR des spécialités SMECTA est :</p> <ul style="list-style-type: none">- <u>modéré</u> dans les diarrhées aiguës de l'enfant et de l'adulte.- <u>faible</u> dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux affections coliques.- <u>insuffisant</u> dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œso-gastroduodénales. <p>Le SMR des spécialités SMECTA ayant été considéré comme insuffisant dans la diarrhée chronique (avis du 16 avril 2008), il n'a pas été réévalué.</p>
-----	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Visa initial le 12/11/1975, AMM validée le 25/11/1988
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet

Classement ATC	2012 A Voies digestives et métabolisme A07 Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux A07B Adsorbants intestinaux A07BC Autres adsorbants intestinaux A07BC05 Diosmectite
----------------	--

02 CONTEXTE

Réexamen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2007 (JO du 23/12/2008).

Le 16 avril 2008, lors du précédent examen en vue du renouvellement d'inscription la Commission a estimé que le SMR de SMECTA était :

- modéré dans la diarrhée aiguë de l'enfant et de l'adulte,
- faible dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux affections oeso-gastroduodénales et coliques,
- insuffisant dans le traitement des diarrhées chroniques.

L'intérêt thérapeutique de SMECTA et sa place dans la stratégie thérapeutique doivent être réévalués dans les indications pour lequel la Commission a estimé que le SMR était suffisant. Pour ce faire, le laboratoire a été sollicité pour fournir l'ensemble des données, initiales et récentes dans les indications concernées.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « **Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'enfant et le nourrisson en complément de la réhydratation orale et chez l'adulte.**
- Traitement symptomatique de la diarrhée chronique.
- **Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections oeso-gastroduodénales et coliques. »**

03.2 Posologie

Cf. RCP

04.1 Efficacité

4.1.1 Diarrhée aiguë de l'enfant

Le retentissement de la diarrhée aiguë sur l'état général est lié aux pertes hydriques et à l'importance de la déshydratation. Le critère d'évaluation considéré comme le plus pertinent par le groupe francophone d'hépatogastroentérologie et nutrition pédiatrique¹ pour l'évaluation des médicaments indiqués dans la diarrhée aiguë, est le débit des selles soit le poids ou le volume des selles rapporté au temps. La fréquence des selles ou la durée de la diarrhée ne sont pas considérés comme pertinents. Le groupe¹ préconise l'utilisation du poids cumulé des selles émises au cours des 72h suivant la mise en œuvre du traitement et une réduction de 30% du débit des selles pour considérer un produit comme efficace dans le traitement de la diarrhée.

C'est pourquoi seules sont décrites les 3 études publiées portant sur le débit des selles.

Etude Pérou 1 (non publiée) :

Le laboratoire IPSEN a réalisée au Pérou en 2002, une étude randomisée en double-aveugle diosmectite versus placebo. Cette étude n'a pas permis de montrer de différence entre les deux groupes sur le débit des selles ($98,5 \pm 78,0$ g/kg avec diosmectite versus $112,1 \pm 91,8$ g/kg avec placebo, $p = 0,32$), alors que la différence sur la durée médiane de la diarrhée (critère secondaire) de 43h (10 ; 289) vs 72h (12 ; 287) a été significative ($p = 0,02$).

Etude Pérou 2 et étude Malaisie (2009) :

Ces deux études randomisées en double aveugle versus placebo, publiée simultanément ont été menées selon le même protocole. Elles avaient pour objectif de comparer l'efficacité de la diosmectite versus placebo sur le débit des selles, en association avec une réhydratation orale par soluté de réhydratation orale (SRO).

Le critère principal était le poids cumulé des selles émises au cours des 72 premières heures, exprimé en g/kg de poids corporel mesuré à l'inclusion. Le traitement était administré pendant une durée minimale de 3 jours et jusqu'à guérison, sans dépasser 7 jours.

Parmi les critères secondaires, la durée de la diarrhée a été mesurée : temps écoulé entre la 1^{ère} prise du traitement à l'étude et la guérison (définie par l'émission de la première selle moulée, suivie soit par une selle non liquide soit par l'absence de selle au cours des 24 heures suivantes).

Résultats étude Pérou 2

Les patients inclus étaient 300 garçons de poids moyen de $9,35 \pm 1,67$ kg.

Le poids cumulé des selles sur 72 heures (critère principal) a été de $102 \pm 65,5$ g/kg dans le groupe diosmectite versus $118,8 \pm 92,5$ g/kg dans le groupe placebo, soit une diminution de 14 % ($p = 0,0315$). Ces résultats bien que statistiquement significatifs montrent une diminution du poids cumulé des selles inférieurs à 30% et ne permettent donc pas de conclure à un effet suffisant pour réduire le risque de déshydratation.

Résultats étude Malaisie

Les patients inclus étaient 302 garçons de poids moyen de $9,02 \pm 2,05$ kg,

Le poids cumulé des selles sur 72 heures (critère principal) du groupe diosmectite $87,95 \pm 81,18$ g/kg de poids corporel a été différent de celui du groupe placebo ($90,73 \pm 94,04$ g/kg, $p = 0,0071$), soit une diminution de 3 %. Ces résultats bien que statistiquement significatifs

¹ Cezard JP. Traitement médicamenteux des diarrhées aiguës infectieuses du nourrisson et de l'enfant. Arch. Pediatr. 2002 ; 9 : 620-8

montrent une diminution du poids cumulé des selles inférieures à 30% et ne permettent donc pas de conclure à un effet suffisant pour réduire le risque de déshydratation.

En conclusion, dans 2 études sur trois, le poids cumulé des selles sur 72 heures a été moins important dans le groupe diosmectite que dans le groupe placebo. Cependant cette différence est faible et non cliniquement pertinente, ne permettant de démontrer une possible réduction du risque de déshydratation.

A titre informatif, le laboratoire a également présenté 1 méta-analyse² sur 9 études versus placebo dont le critère de jugement principal porte sur la durée de la diarrhée. Les résultats montrent une amélioration de la durée de la diarrhée sous diosmectite versus placebo de – 22,7h (IC95% : -24,8 ; -20,6). Cependant, ce critère a été considéré comme non pertinent.

4.1.2 Diarrhée aiguë de l'adulte

Aucune donnée n'a été fournie sur le débit des selles.

En revanche, il existe des données sur la durée de la diarrhée :

- Une étude randomisée en double aveugle sur 346 patients (Khediri³) a été réalisée en Tunisie. Elle a montré une durée de la diarrhée plus courte sous diosmectite (53,8 heures [3,7 – 167,3]) que sous placebo (69,0 heures [2,0 – 165,2]) (p=0,029).
- Quatre essais randomisés en ouvert ont été fournis comparant la diosmectite au loperamide. Ils sont présentés dans le tableau ci-après. Ces études sont anciennes sur de faibles effectifs et les publications peu détaillées. Les critères de mesure de l'efficacité utilisés dans ces études étaient variables.

Tableau 1 : Etudes diosmectite versus loperamide dans la diarrhée aiguë de l'adulte

Auteur de l'étude (pays)	Nombre de patients	Critère principal d'efficacité	Résultat	p
De Sola Pool ⁴ 1987 (USA)	D : 39 L : 41	Diminution du nombre moyen de selle entre J0 et J2	D : -4 L : -3,6	NS
Van Maercke ⁵ 1987 (Belgique)	D : 51 L : 45	% de score < 5 à 48h (Score = nombre de selle/24h + 1 si selle normale ou + 2 si selle molle ou + 3 si selle liquide)	D : 74.5 % (38/51) L : 53.3 % (24/45)	< 0,05
Dupont ⁶ 1990 (Mexique)	D : 97 L : 78	Délai moyen jusqu'à dernière selle non moulée Nombre de selle non moulée dans les 12h premières heures de traitement	Délai D : 19.5 h ; L : 14.2 h D 1,5 ; L : 2,1	NS 0,001
Leber ⁷ 1988 (Allemagne)	D : 33 L : 30	nombre de patients sans symptômes douloureux après 2 jours	D : 82.5% (33/40) L : 70% (28/40)	NS

D : diosmectite L : loperamide

² Szajewska H. Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. Aliment Pharmacol Ther. 2006 ; 23 : 217-27

³ Khediri F. Efficacy of Diosmectite (Smecta) in the Treatment of Acute Watery Diarrhoea in Adults: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study. Gastroenterol Res Pract. 2011; 2011:783-196

⁴ De Sola Pool N.. Comparaison d'agents antidiarrhéiques systémiques et non systémiques dans le traitement de la diarrhée aiguë non spécifique de l'adulte. Today's therapeutic trends 1987 ; 5 :31-8

⁵ Van Maercke Y. Comparative clinical trial of Diasorb (local intestinal treatment with diosmectite) and loperamide in adults. Tijdschrift voor Gastro-enterologie, 1987, 17: 367-71

⁶ Dupont HK. A randomised, open-label comparison of non prescription loperamide and attapulgit in the symptomatic treatment of acute diarrhea. Am. Med. 1990; 88 (suppl 6A): 20S-23S

⁷ Leber W. A new suspension form of smectite (liquid Diasorb) for the treatment of acute diarrhoea: a randomised comparative study. Pharmatherapeutica 1988; 5:256-60

En conclusion, dans la diarrhée de l'adulte,

- Il n'y a pas d'étude ayant étudié l'efficacité de SMECTA sur le débit des selles.
- Une étude randomisée en double aveugle versus placebo a montré un effet de la diosmectite sur la durée de la diarrhée.
- Quatre études ouvertes versus l'opéramide ont été réalisées. Les résultats ne permettent pas de démontrer un effet de la diosmectite sur une possible réduction du risque de déshydratation.

4.1.3 Douleur œso-gastroduodénales et coliques

Aucune donnée n'a été fournie dans les douleurs oeso-gastroduodénales.

L'étude taiwanaise de Chang⁸, randomisée en double aveugle versus placebo a évalué l'efficacité de la diosmectite sur les symptômes de l'intestin irritable avec diarrhée prédominante.

La posologie était de 3 sachets par jour pendant 8 semaines. Le loperamide pouvait être utilisé à la demande. Les 2 critères principaux d'évaluation étaient l'intensité de la douleur ou de l'inconfort sur une EVA allant de 0 à 100 et l'évaluation globale du syndrome de l'intestin irritable sur une EVA allant de 0 à 10.

Tableau 2 : Intensité de la douleur/ de l'inconfort liée au syndrome de l'intestin irritable

EVA 0 à 100 (moyenne ± SD)	Diosmectite n=52	Placebo n=52	p
A l'inclusion	16,4 ± 7,2	17,2 ± 6,8	-
Changement à J 28	- 6,7 ± 5,3	0,8 ± 5,0	< 0,05
Changement à J 56	- 8,7 ± 5,8	- 0,3 ± 5,5	< 0,05

Tableau 3 : Evaluation globale du syndrome de l'intestin irritable

EVA 0 à 10 (moyenne ± SD)	Diosmectite n=52	Placebo n=52	p
A l'inclusion	4,19 ± 0,49	4,25 ± 0,47	-
Changement à J 28	-1,92 ± 0,68	-1,13 ± 0,65	NS
Changement à J 56	- 2,57 ± 0,69	- 1,38 ± 0,67	0,02

Dans cette étude la diminution de la douleur ou de l'inconfort entre J56 et l'inclusion a été plus importante dans le groupe diosmectite que dans le groupe placebo. Cependant la différence entre les deux groupes (de 8,4 % à J58) inférieure à 10% n'est pas cliniquement pertinente. Cette différence n'est pas retrouvée à J28.

Le laboratoire a également présenté 1 étude prospective ouverte⁹ sur la diarrhée chronique fonctionnelle qui avait pour objectif de comparer les effets de la diosmectite et du loperamide sur plusieurs symptômes et leur retentissement sur la qualité de vie dans la diarrhée chronique. Les résultats sur le critère de la douleur (critère secondaire) évaluée par un score de douleur intégrant la fréquence et l'intensité sur une échelle de 1 à 16, sont présentés dans le tableau ci dessous à titre indicatif, mais ses caractéristiques méthodologiques en limite son intérêt.

⁸ Chang FY. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. J Gastroenterol Hepatol 22: 2266-2272.

⁹ Dumitrascu DL. The effect of two anti-diarrhoeal drugs on the psychosocial adjustment to illness in chronic functional diarrhoea. Rom J Intern Med 2004 42: 191-197

Tableau 4 : Résultats étude Dumitrascu sur la douleur

Score de douleur (moyenne $\pm$ SD)	Diosmectite (n = 41)	Lopéramide (n = 43)	p
Début de traitement	9,3 $\pm$ 3,5	10,0 $\pm$ 4,2	
Fin de traitement (2 semaines)	4,4 $\pm$ 2,2	6,7 $\pm$ 1,1	< 0,05

4.1.4 Conclusion sur l'efficacité

Dans la diarrhée aiguë de l'enfant, 2 études sur 3 ont montré une différence entre diosmectite et placebo sur le critère du débit des selles non cliniquement pertinente pour permettre de conclure à l'effet de la diosmectite sur la réduction du risque de déshydratation.

Dans la diarrhée aiguë de l'adulte, aucune donnée n'a été fournie sur l'effet de la diosmectite sur le débit des selles, cependant une étude a montré un effet de la diosmectite sur la durée de la diarrhée.

Dans la douleur œso-gastroduodénale et intestinale, seules les douleurs intestinales ont été étudiées dans une étude portant sur le syndrome de l'intestin irritable et comme critère secondaire dans une étude de qualité de vie. Dans la première étude, la diosmectite a été supérieure au placebo mais la différence n'était pas cliniquement pertinente. Une deuxième étude n'était pas de méthodologie adaptée pour conclure sur l'efficacité de la diosmectite sur la douleur.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01 décembre 2007 au 30 novembre 2010) qui ne montre aucun nouveau signal.

► Au cours des études récentes, aucun nouvel effet ni aucun effet grave attribué au médicament n'a été observé.

► Il n'y a pas eu de modification du RCP depuis l'avis précédent.

► Au total, le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2012), le nombre de prescriptions de SMECTA a été de 3,2 millions par an. Dans 73% des cas, la posologie était de 3 sachets par jour, dans 75% des cas le motif de prescription était une gastroentérite ou une colite, en conformité avec le RCP.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les diarrhées et les douleurs oeso-gastroduodénales et coliques leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{10,11,12}.

¹⁰ Guarino A, Albano F et al. European Society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition/ European society for paediatric infectious diseases. Evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. J Paediatr Gastroenterol Nutr 2008 ; 46:S81-S122

¹¹ Recommandations pratiques de l'Organisation Mondiale de Gastroentérologie – WGO Guidelines – OMS – 2008

¹² Managing acute gastroenteritis among child: oral rehydration, maintenance and nutritional therapy. King K, Glass R et al. MMWR Recommendations and Reports 2003 ; 52(RR16); 1-16

Une diarrhée est définie par l'émission de selles trop fréquentes, trop abondantes, de consistance anormale et de poids supérieur à 300 g par jour. On parle de diarrhée lorsqu'il y a au moins trois selles non moulées par jour.

La diarrhée aiguë, d'origine presque toujours infectieuse, est d'évolution spontanément résolutive, le plus souvent en moins de 3 jours.

L'objectif de la prise en charge de la diarrhée aiguë est de prévenir une déshydratation ou de réhydrater de façon adéquate les personnes atteintes de déshydratation, plus particulièrement les sujets à risque que sont les enfants et les personnes âgées.

Les solutés de réhydratation par voie orale contenant des électrolytes et du glucose constituent la base de la prise en charge de la diarrhée. Dans les cas de déshydratations sévères, on utilise la voie intra-veineuse. Le maintien de l'alimentation est essentiel, surtout chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Chez l'enfant, la diosmectite n'ayant pas montré son efficacité pour réduire la déshydratation, elle n'est pas recommandée par l'OMS dans la diarrhée aiguë de l'enfant. Cependant elle réduit le nombre de selles, ainsi c'est un traitement d'appoint qui vient en complément de la réhydratation orale chez l'enfant.

Chez l'adulte, les formes légères de diarrhée peuvent être atténuées et écourtées par la prise d'un anti-diarrhéique moteur ou sécrétoire (tel que le lopéramide ou le racecadotril). En fonction de l'étiologie, la réhydratation peut être associée à un traitement anti-diarrhéique ralentisseur du transit, auquel est ajouté ou non, un anti-infectieux dans certaines diarrhées infectieuses d'origine bactérienne. Les antibiotiques utilisés dépendent du germe identifié.

Dans les affections coliques, les symptômes douloureux sont, en l'absence de symptôme associé et de signe d'alarme, traités à la demande. La diosmectite ou des antispasmodiques peuvent être prescrits en complément des mesures hygiéno-diététiques lorsque celles-ci sont insuffisamment efficaces.

Dans les douleurs liées à une affection digestive haute (ulcère, RGO, dyspepsie) le traitement doit être adapté à la pathologie et à l'intensité de la douleur. Selon le cas, on peut utiliser les alginates, les antiacides, les anti-H2 et enfin les IPP. La diosmectite n'a pas de place dans le traitement de ces pathologies.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Diarrhée aiguë de l'enfant et de l'adulte

► La diarrhée aiguë est un symptôme fréquent. Elle peut, en particulier chez les nourrissons, les enfants et les personnes âgées, avoir des conséquences sévères du fait de la déshydratation et de ses complications parfois mortelles.

► SMECTA est un traitement d'appoint à utiliser notamment en complément de la réhydratation qui est l'élément essentiel du traitement des diarrhées aiguës de l'enfant.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré, cependant SMECTA ne réduit pas le risque de déshydratation.

► Il existe des alternatives thérapeutiques et médicamenteuses, qui doivent être adaptées à l'âge du patient : solutés de réhydratation par voie orale, lopéramide ou le racecadotril.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités SMECTA est modéré dans les diarrhées aiguës de l'enfant et de l'adulte.

5.1.2 Douleurs coliques

- ▮ Les douleurs liées aux affections coliques même sans signes de gravité, sont d'intensité variable et parfois difficiles à traiter.
- ▮ La spécialité SMECTA est un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité SMECTA est faible
- ▮ Les antispasmodiques sont des alternatives thérapeutiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SMECTA est faible dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux affections coliques.

5.1.3 Douleurs œso-gastroduodénales

- ▮ Les douleurs liées aux affections œso-gastroduodénales sont d'étiologies différentes et de gravité variable selon l'étiologie : ulcère, gastrite, douleur du RGO, dyspepsie etc...
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité SMECTA est faible.
- ▮ La spécialité SMECTA n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de ce type de douleur.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SMECTA est insuffisant dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œso-gastroduodénales.

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 uniquement dans les indications « diarrhées aiguës de l'enfant et de l'adulte » et « traitement symptomatique des douleurs liées aux affections coliques »

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œso-gastroduodénales ».

Par ailleurs, la Commission maintient un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les diarrhées chroniques.

▮ **Taux de remboursement proposé : 30%**

▮ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.