



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 mai 2016

pinavérium

DICETEL 50 mg, comprimé pelliculé

B/20 (CIP : 34009 327 238 3 6)

DICETEL 100 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 338 762 0 3)

Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS

Code ATC	A03AX (Médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	- « Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux. - Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires. - Préparation au lavement baryté. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<u>Dates initiales (procédure nationale) :</u> DICETEL 50 mg, comprimé pelliculé : 22 août 1990 DICETEL 100 mg, comprimé pelliculé : 11 avril 1995 <u>Rectificatifs</u> d'AMM du 04/08/2011 et du 17/07/2012 (Cf. paragraphe 4.2 et « Annexe »)	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste II	
Classification ATC	2014 A A03 A03A A03AX A03AX04	Voies digestives et métaboliques Médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux Médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux Autres médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux Pinavérium

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 08/06/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 10 mars 2010 et de réévaluation du 6 avril 2011¹, la Commission a considéré que le service médical rendu de DICETEL était :

- **faible** dans le traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux ;
- **insuffisant** dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires et dans la préparation au lavement baryté.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux.
- Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires.
- Préparation au lavement baryté. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

¹ Cette réévaluation du SMR ne concernait que l'indication : « Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux ».

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{2,3}. Seule la métaanalyse de la Cochrane de 2011 a été considérée comme pertinente et a été prise en compte. Celle-ci a évalué l'efficacité des antispasmodiques (dont l'essence de menthe poivrée, la trimébutine, le pinavérium et le cimétropium/dicyclomine) *versus* placebo dans les troubles fonctionnels de l'intestin. Au total, six études randomisées ont évalué l'efficacité du pinavérium *versus* placebo via différents critères et ont montré : une efficacité modeste par rapport au placebo sur la douleur abdominale (RR=1,57 [1,08;2,26] pour 158 patients issus de trois études), sur l'amélioration globale des symptômes des troubles fonctionnels intestinaux (RR=1,66 [1,25;2,19] pour 308 patients issus de quatre études) et sur le score de symptômes (différence moyenne ajustée =0,51 [0,19;0,84] pour 158 patients issus de deux études).

► Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/12/2010 au 30/11/2013). Il est à noter qu'une hépatite médicamenteuse a été rapportée chez un patient traité par du bromure de pinavérium associé au mirtazapine⁴.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, en date du 4 août 2011 et du 17 juillet 2012, notamment concernant les rubriques suivantes (voir « Annexe » :

- « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi » avec l'ajout d'une mention sur le risque d'atteinte digestive haute et sur l'absence de données d'efficacité et tolérance chez l'enfant ne permettant pas de l'utiliser dans cette population ;
- « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction » : ajout de l'interaction avec les médicaments atropiniques ;
- « 4.6 Grossesse et allaitement » ;
- « 4.8 Effets indésirables » : ajout des « risques de dysphagie, d'œsophagite voire d'ulcération digestive haute » et précisions sur les effets indésirables gastro-intestinaux et cutanés.

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

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), les spécialités DICETEL ont fait l'objet de 261 170 prescriptions. La majorité des prescriptions a été réalisée par des médecins généralistes (82%), principalement dans l'indication des « maladies de l'intestin » (24% des prescriptions).

² Hou X et al. Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), Assessed Using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) Measure After 4 and 8 Weeks of Treatment with Mebeverine Hydrochloride or Pinaverium Bromide: Results of an International Prospective Observational Cohort Study in Poland, Egypt, Mexico and China. Clin Drug Investig; 2014; 34(11):783-93

³ Ruepert et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Revue.2011

⁴ Sandeep T, Shubhanjali T. Acute hepatitis after starting pinaverium bromide in a patient taking mirtazapine. BMJ Case Reports 2014.

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^{5,6,7,8,9}. Depuis les dernières évaluations par la Commission du 10 mars 2010 et du 6 avril 2011, la place de DICETEL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 10 mars 2010 et du 6 avril 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Troubles fonctionnels intestinaux

► 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. Les troubles fonctionnels intestinaux sont sans gravité mais peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

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

► Ces spécialités sont des médicaments de première intention, pour la médecine de premier recours, notamment quand la douleur abdominale et les ballonnements sont les symptômes prédominants et après le respect de règles hygiéno-diététiques recommandées.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, à savoir les autres antispasmodiques.

5.1.2 Troubles fonctionnels des voies biliaires

► 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.

► En l'absence de données cliniques, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités n'est pas établi.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique ayant démontré une efficacité clinique.

► Ces spécialités n'ont toujours pas de place dans la stratégie de prise en charge des troubles fonctionnels des voies biliaires.

⁵ Mertz H-R. Irritable bowel syndrome. N Engl J Med 2003 ; 349 : 2136-46.

⁶ Spiller R, Aziz Q, Creed F et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. Gut 2007; 56:1770-98.

⁷ Sabatier JM, Jouet P. Prise en charge du symptôme de l'intestin irritable (SII). Conseil de Pratique. Société savante des maladies et cancers de l'appareil digestif. 2013.

⁸ Drossman DA, Guest Editor. The functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III process. Gastroenterology 2006;130:1377-90

⁹ « Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation », Ford A. C. et al., American College of Gastroenterology, American Journal of Gastroenterology, 2014, vol. 109, S2-S26.

5.1.3 Préparation au lavement baryté

- ▮ Le lavement baryté est une méthode d'exploration colique. Il a été remplacé dans la plupart des indications, par la coloscopie et n'est que très rarement utilisé.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée diagnostique.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirable est mal établi.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ DICETEL n'a toujours pas de place dans la stratégie diagnostique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DICETEL :

- reste faible dans le traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux ;
- reste insuffisant dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires et dans la préparation au lavement baryté.

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 dans l'indication « traitement symptomatique 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 l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE

Tableau comparatif des modifications de RCP de DICETEL du 04/08/2011 et du 17/07/2012 :

Ancien RCP	RCP actuel
4.2. Posologie et mode d'administration <u>Chez l'adulte</u> : la posologie est de 3 à 4 comprimés par jour. Exceptionnellement, cette posologie peut être augmentée à 6 comprimés par jour. Pour la préparation au lavement baryté, la posologie est de 4 comprimés les 3 jours précédant l'examen. Les comprimés doivent être ingérés sans les croquer, ni les sucer, avec un verre d'eau au milieu des repas. Ne pas avaler les comprimés en étant allongé, ni juste avant l'heure du coucher.	4.2. Posologie et mode d'administration <u>Chez l'adulte</u> La posologie est de 3 à 4 comprimés par jour. Exceptionnellement, cette posologie peut être augmentée à 6 comprimés par jour. Pour la préparation au lavement baryté, la posologie est de 4 comprimés les 3 jours précédant l'examen. Les comprimés doivent être ingérés sans les croquer, ni les sucer, avec un verre d'eau au milieu des repas. Ne pas avaler les comprimés en étant allongé, ni juste avant l'heure du coucher. <u>Population pédiatrique</u> L'efficacité et la sécurité d'emploi du bromure de pinavérium n'ont pas été étudiées chez l'enfant (voir rubrique 4.4).

Ancien RCP	RCP actuel
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé au cours de la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.6). En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou de déficit en lactase. Ce médicament contient un agent colorant azoïque (laque aluminique de jaune orangé S E110)	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies métaboliques rares). Du fait d'un risque d'atteinte digestive haute dont des ulcérations œsophagiennes, il est important de respecter scrupuleusement le mode d'administration. La prudence est recommandée chez les patients avec des lésions œsophagiennes préexistantes ou/et une hernie hiatale qui doivent être particulièrement attentifs au respect du mode d'administration (voir rubriques 4.2 et 4.8). DICETEL 50 mg, comprimé pelliculé ne doit pas être administré chez l'enfant compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de tolérance.

Ancien RCP	RCP actuel
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations à prendre en compte :</u> + Médicaments atropiniques : L'administration concomitante avec des substances anticholinergiques peut accroître l'effet spasmolytique.
4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du bromure de pinavérium lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation du bromure de pinavérium est déconseillée pendant la grossesse. De plus, tenir compte de la présence de brome dont l'administration en fin de grossesse peut affecter le nouveau-né au plan neurologique. <u>Allaitement</u> Le passage des bromures dans le lait maternel n'est pas connu. En raison d'un risque de potentiel de somnolence, d'hypotonie et de lésions cutanées chez le nourrisson, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.	4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Dans les études précliniques, aucun effet embryotoxique ni tératogène du produit n'a été mis en évidence. En clinique, il n'y a actuellement pas de données suffisantes pour permettre d'évaluer l'effet tératogène ou fœtotoxique du bromure de pinavérium lorsqu'il est administré au cours de la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du bromure de pinavérium au cours de la grossesse. De plus, la présence de bromure en fin de grossesse doit être prise en compte. En effet, l'administration de bromure de pinavérium en fin de grossesse pourrait affecter le nouveau-né au plan neurologique, en raison de la présence de bromure, bien que les cas rapportés aient été observés avec des spécialités dont l'apport en bromure était environ 20 fois supérieur. <u>Allaitement</u> En l'absence de données concernant l'excrétion de la substance dans le lait maternel, le bromure de pinavérium doit être évité chez la femme qui allaite.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet.	4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Ancien RCP	RCP actuel
4.8. Effets indésirables Ont été observés : - Affection du système immunitaire: possibilité de réactions d'hypersensibilité à type d'urticaire, prurit, œdème de Quincke. - Affection du système gastro-intestinal : quelques rares cas de troubles digestifs mineurs, Affection de la peau et des annexes : des cas isolés d'effets indésirables cutanés dont certains de type allergique.	4.8. Effets indésirables Risque de dysphagie, d'œsophagite voire d'ulcération digestive haute dont des ulcérations œsophagiennes pouvant être favorisées par le non respect des recommandations de prise (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors du suivi après commercialisation de DICETEL 50 mg, comprimé pelliculé. Les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence précisément. <u>Affection du système gastro-intestinal :</u> Troubles digestifs tels que douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements et dysphagie. <u>Affection de la peau et des annexes :</u> Rash, prurit, urticaire, érythème. <u>Affection du système immunitaire :</u> Réactions d'hypersensibilité.
4.9. Surdosage Sans objet.	4.9. Surdosage A des posologies supérieures à 600 mg, des troubles digestifs tels que diarrhées, nausées, vomissements et douleurs abdominales peuvent survenir. Dans la pharmacovigilance après commercialisation, un seul cas de surdosage accidentel sans effet indésirable a été rapporté. Il n'existe pas d'antidote spécifique à ce jour. Un traitement symptomatique peut être recommandé.