



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juin 2016

racécadotril

TIORFAN 10 mg NOURRISSONS, poudre orale en sachet-dose

B/16 (CIP : en 34009 352 111 3 2)

TIORFAN 30 mg ENFANTS, poudre orale en sachet-dose

B/30 (CIP : en 34009 352 114 2 2)

TIORFAN 100 mg, gélule

B/20 (CIP : en 34009 334 967 7 7)

TIORFANOR 175 mg, comprimé pelliculé

B/12 (CIP : en 34009 382 003 4 8)

Laboratoire BIOPROJET PHARMA

Code ATC	A07XA04 : Autres antidiarrhéiques
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<u>TIORFAN 100 mg gélule et TIORFANOR 175 mg comprimé pelliculé</u> « Traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte. » <u>TIORFAN 10 mg nourrisson</u> « Traitement symptomatique des diarrhées aiguës du nourrisson en complément à la réhydratation orale » <u>TIORFAN 30 mg enfant</u> « Traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'enfant en complément à la réhydratation orale »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Procédure nationale 10/07/1992 : TIORFAN 100 mg gélules 20/09/1999 : TIORFAN 10 mg Nourrisson et TIORFAN 30 mg Enfant 26/10/2007 : TIORFANOR 175 mg, comprimé pelliculé
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 A Voies digestives et métabolisme A07 Antidiarrhéiques, antiinflammatoires et anti-infectieux intestinaux A07X Autres antidiarrhéiques A07XA Autres antidiarrhéiques A07XA04 racécadotril

02 CONTEXTE

Examen de la demande de renouvellement de l'inscription des spécialités TIORFAN 10, 30, 100 mg et TIORFANOR 175 mg, inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 02/08/2010 (JO du 22/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 7 avril 2010, la Commission a considéré que le service médical rendu de TIORFAN 10, 30, 100 mg et TIORFANOR restait modéré dans les indications de leur AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

TIORFAN 100 mg gélule et TIORFANOR 175 mg, comprimé pelliculé

« Traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte. »

TIORFAN 10 mg nourrisson

« Traitement symptomatique des diarrhées aiguës du nourrisson, en complément à la réhydratation orale. L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités de l'enfant (maladies associées...). »

TIORFAN 30 mg enfant

« Traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'enfant, en complément à la réhydratation orale. L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités de l'enfant (maladies associées...). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité :

- deux méta-analyses ayant évalué l'efficacité du racecadotril chez l'adulte versus placebo ou lopéramide^{1,2} : les résultats de ces deux méta-analyses n'apportent pas de nouvelles données d'efficacité clinique susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.
- une étude pédiatrique réalisée en Egypte³ : cette étude ne sera pas présentée dans cet avis, la transposabilité de ces résultats à la prise en charge de la population pédiatrique en France n'étant pas assurée.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni les données de tolérance du PSUR couvrant la période du 21/04/2011 au 31/03/2014. Aucun nouveau signal de tolérance n'est apparu. Les risques suivis sont :

Risques importants identifiés

- Troubles cutanés (angioedème, œdème de la langue et des lèvres, œdème de la face,...)

Risques importants potentiels

- Troubles cutanés sévères (syndrome de Stevens-Johnson, DRESS,...)
- Événements indésirables hépatiques
- Rétention urinaire
- Epilepsie
- Occlusion intestinale
- Dyspnée et insuffisance respiratoire
- Réactions anaphylactiques
- Utilisation hors-AMM dans le traitement des diarrhées chroniques

04.3 Données d'utilisation

Selon les données GERS, les ventes en ville en nombre de boîtes de TIORFAN, d'avril 2015 à mars 2016, ont été de 1 249 664 boîtes de 10 mg, de 1 713 793 boîtes de 30 mg, de 976 766 boîtes de 100 mg.

Selon les données GERS, les ventes en ville en nombre de boîtes de TIORFANOR, d'avril 2015 à mars 2016, ont été de 675 030 boîtes de 175 mg.

¹ Vetel JM, Coffin B, Hamza H, Lehert P. Racecadotril Efficacy in the Symptomatic Treatment of Adult Acute Diarrhoea: a Systematic Review and Meta-analysis. Int J Clin Med 2014; 5(7):361-375

² Coffin B, Hamza H, Vetel JM, Lehert P. Racecadotril in the Treatment of Acute Diarrhoea in Adults. An Individual Patient Data based Meta-analysis. Int J Clin Med 2014; 5:345-60

³ Michael SSA, Alai AMA, Ezzat DA, Tayel SA. Evaluation of racecadotril in treatment of acute diarrhea in children. Asian J Pharma Clin Res 2014;7:227-30

04.4 Stratégie thérapeutique⁴

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.

La réhydratation par voie orale à l'aide de 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. Le maintien de l'alimentation est essentiel, surtout chez les nourrissons et les jeunes enfants. Chez l'adulte, les formes légères de diarrhée peuvent être atténuées et écourtées par la prise d'un anti-diarrhéique moteur ou sécrétoire.

Les antidiarrhéiques ont pour but de réduire le nombre de selles et donc la déshydratation. En fonction de l'étiologie, la réhydratation peut être associée à un traitement antidiarrhéique ralentisseur du transit ou antisécrétoire, auquel est ajouté ou non, un anti-infectieux dans certaines diarrhées infectieuses d'origine bactérienne. Les antibiotiques utilisés dépendent du germe identifié.

La place du TIORFAN et du TIORFANOR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée depuis la précédente évaluation de la Commission.

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 7 avril 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

▮ 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.

▮ Il s'agit d'un traitement à visée 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 médicamenteuses chez l'adulte et l'enfant, qui doivent être adaptées à l'âge du patient (loperamide) mais il n'existe pas d'alternative médicamenteuse chez le nourrisson.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités TIORFAN 10, 30, 100 mg et TIORFANOR 175 mg reste modéré dans les indications et aux posologies de l'AMM.

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 de l'AMM.

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

⁴ Recommandations pratiques de l'Organisation Mondiale de Gastroentérologie : diarrhée aiguë. février 2012