



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 avril 2008

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 1er décembre 2006 (JO du 21 décembre 2006)

SMECTA, poudre pour suspension buvable

B/30 : code CIP 319 230.7

B/60 : code CIP 319 231.3

Laboratoire BEAUFOR IPSEN Pharma

Diosmectite

Date de l'AMM : 25 novembre 1988 (visa le 12/11/1975)

Réévaluation du SMR : 26 mars 2003

Motif de la demande : Renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et demande de réévaluation du SMR pour l'indication « diarrhée chronique »

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Diosmectite

1.2. Indication

- « Diarrhées aiguës et chroniques en particulier chez l'enfant.
- Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections oeso-gastro-duodénales et coliques.

Le traitement ne dispense pas d'une réhydratation si elle s'avère nécessaire. L'importance de la réhydratation et sa voie d'administration (per os ou IV) doivent être adaptées à l'importance de la diarrhée à l'âge et au terrain du sujet ».

1.3. Posologie

Chez l'enfant

- avant 1 an : 1 sachet par jour
- entre 1 et 2 ans : 1 à 2 sachets par jour
- après 2 ans : 2 à 3 sachets par jour

Le contenu du sachet peut être délayé dans un biberon de 50 ml d'eau à répartir au cours de la journée, ou bien mélangé à un aliment semi-liquide : bouillie, compote, purée, « petit pot »...

Chez l'adulte :

En moyenne 3 sachets par jour, délayés dans un demi-verre d'eau.

En pratique, dans les diarrhées aiguës, la posologie quotidienne peut être doublée en début de traitement.

Administrer de préférence :

- après les repas dans les œsophagites,
- à distance des repas dans les autres indications.

Lavement à garder : 1 à 3 lavements par jour, de 1 à 3 sachets délayés dans 50 à 100 ml d'eau tiède.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la commission du 26 mars 2003 (réévaluation du service médical rendu)

Indication 1 : diarrhée aiguë et chronique en particulier chez l'enfant

Le service médical rendu par cette spécialité dans la diarrhée aiguë est modéré.

Le service médical rendu par cette spécialité dans la diarrhée chronique est insuffisant.

Indication 2 : traitement symptomatique des douleurs liées aux affections oeso-gastro-duodénales et coliques

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est faible.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2007)

A : voies digestives et métabolisme
 A07 : antidiarrhéiques
 A07B : adsorbants intestinaux
 A07BC : autres adsorbants intestinaux
 A07BC05 : diosmectite

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Diarrhées aiguës et chroniques en particulier chez l'enfant

3.2.1.1. Médicaments de comparaison

Il n'existe pas de médicament strictement comparable à la spécialité SMECTA.

3.2.1.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Les médicaments indiqués dans la diarrhée sont résumés tableaux 1 et 2 ci dessous.

Tableau 1: Médicament à même visée thérapeutique chez l'adulte

Classe	DCI	Dosage	Diarrhée aiguë	Diarrhée chronique
Ralentisseur du transit intestinal	lopéramide	1 mg cp	X*	
		2 mg lyophilisat	X*	X*
		2 mg gel	X*	X*
Antisécrétoires intestinaux	racécadotril	100 mg gel	X*	

*Traitement symptomatique dans l'indication

Tableau 2: Médicament à même visée thérapeutique chez l'enfant

Classe	DCI	Dosage	Diarrhée aiguë	Diarrhée chronique
Ralentisseur du transit intestinal	lopéramide	2 mg gel	X*	X*
		Solution buvable	X*	X*
Antisécrétoires intestinaux	racécadotril	30 mg poudre orale	X*	
		10 mg poudre orale	X*	

*Traitement symptomatique dans l'indication

3.2.2. Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections oeso-gastro-duodénales et coliques.

3.2.2.1. Médicaments de comparaison

Il n'existe pas de médicament strictement comparable à la spécialité SMECTA.

3.2.2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les spécialités indiquées dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux affections oeso-gastro-duodénales et coliques :

- Antiacides d'action locale et associations diverses
- Antispasmodiques musculotropes

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée dans l'indication « traitement symptomatique des douleurs liées aux affections oeso-gastro-duodénales et coliques ».

Les données fournies par le laboratoire dans les indications « diarrhée aiguë de l'enfant » et « diarrhée aiguë de l'adulte » (ref^{1 2 3 4 5 6}) ont été prises en compte.

L'efficacité de SMECTA (diosmectite) dans l'indication « diarrhée chronique » a été évaluée dans deux études :

- Etude Dumitrascu et al, sur un critère principal de qualité de vie (mesure du retentissement psychosocial des symptômes) ne permettant pas de démontrer l'efficacité de SMECTA chez les patients ayant une diarrhée chronique.
- Etude Yao-Zong et al, contrôlée *versus* probiotiques (BIFICO), randomisée, ouverte

4.1.1 Diarrhée chronique

4.1.1.1 Etude Yao-Zong et al

Objectifs : évaluer l'efficacité de la diosmectite chez des patients présentant une diarrhée chronique fonctionnelle, comparativement à une préparation à base de probiotiques.

Méthodologie : étude ouverte contrôlée *versus* probiotiques (BIFICO), randomisée

Critère d'inclusion :

- Hommes et femmes âgés de 20 à 70 ans
- Ayant une diarrhée chronique fonctionnelle⁷

Critère de non inclusion :

- Patients présentant une maladie cardiaque, hépatique, rénale ou neurologique, un diabète, une tumeur maligne ou une maladie intestinale inflammatoire ou un syndrome de l'intestin irritable avérés
- Patients dont la cause de la diarrhée chronique était identifiée

Traitement : diosmectite 3 g (3 sachets/jour) *versus* BIFICO⁸ 210 mg (2 gélules/jour).

Le traitement était poursuivi pendant 4 semaines, puis 2 semaines de suivi. Au cours de l'étude, les patients pouvaient interrompre leur traitement pendant 3 jours en cas de constipation.

¹ Guarino A, Bisceglia M, Castellucci G. et al, Smectite in the treatment of acute diarrhea: a nationwide randomized controlled study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) in collaboration with primary care pediatricians. SIGEP Study Group for Smectite in Acute Diarrhea. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;32(1):71-5

² Szajewska H, Dziechciarz P, Mrukowicz J. Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. Aliment Pharmacol Ther. 2006 ;23(2):217-27.

³ Salazar-Lindo E. et al, Efficacy of diosmectite for the treatment of acute watery diarrhea in children. 16° Congreso Latinoamericano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Cartagena, Colombia- 2005

⁴ Etude n°2.31.00250.100 Pérou 2

⁵ Etude n°2.31.00250.101 Malaisie

⁶ Etude Tunisie

⁷ La diarrhée chronique fonctionnelle était définie par les critères de Rome II.

⁸ Lactobacillus bifidus, acidophilus lactobacilii, enterococcus $\geq 10^7$ CFU

Critère principal d'évaluation : modification de la fréquence quotidienne des selles par rapport à la fréquence à l'inclusion.

Résultats :

Population : au total, 410 patients ont été inclus dans l'étude (258 hommes et 152 femmes), de moyenne d'âge 43.8 ± 13.9 ans.

- 208 patients sous diosmectite 3 g (3 sachets/j)
- 202 patients sous BIFICO 210 mg (2 gélules/j)

Les 2 groupes étaient comparables à l'inclusion sur les caractéristiques cliniques et démographiques.

Efficacité versus probiotiques :

Le nombre moyen de selles par jour a été significativement plus faible pour le groupe sous diosmectite 3 g par rapport au groupe sous probiotiques 210 mg ($p=0.007$).

Tableau 3: Résultats de l'étude sur le nombre moyen de selles/j

	Diosmectite	Probiotiques
Nombre de patients	208	202
Nombre moyen de selles/jour \pm SD		
Avant traitement	3.5 ± 1.0	3.3 ± 1.0
Sous traitement	2.0 ± 0.9	2.2 ± 0.9
Différence entre les traitements : p	0.007	

Commentaires

- Les probiotiques ne sont plus remboursés en France en raison d'une efficacité mal établie
- En l'absence d'une validation par rapport à un groupe placebo, cette étude ne permet pas de préciser l'éventuelle quantité d'effet de SMECTA dans la diarrhée chronique.

4.2. Tolérance

Les données de tolérance de SMECTA sachets au cours des nouvelles études cliniques fournies par le laboratoire rapportent de rares cas de constipation et 1 cas de flatulence.

Selon le RCP, « quelques très rares apparitions ou aggravations de constipation ont été relatées ; le traitement a pu être poursuivi en diminuant la posologie ».

Selon les données recueillies par le laboratoire au cours des études cliniques, « les événements rapportés comme ayant un lien de causalité possible avec SMECTA ont été peu fréquents, toujours mineurs et essentiellement de nature digestive : constipation, et plus rarement ballonnement, nausées, vomissements. »

Selon les données de pharmacovigilance, « les seuls cas graves où la relation causale à SMECTA était au moins possible ont concerné essentiellement des cas de constipation aggravée ayant conduit à un fécalome (1 cas) ou un syndrome subocclusif (3cas) [...]. Par ailleurs, des réactions d'hypersensibilité ont été très rarement rapportées, à type de rash, urticaire, prurit ou angio-œdème. »

4.3. Conclusion

Dans l'indication « diarrhée chronique », deux études ont été fournies qui ne permettent pas de préciser l'efficacité de SMECTA.

Selon le RCP, l'effet indésirable le plus fréquemment observé avec la spécialité SMECTA a été la constipation.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS⁹, il a été observé au total 3 875 000 prescriptions des spécialités SMECTA (92 % pour le conditionnement de 30 sachets et 8 % pour le conditionnement de 60 sachets). SMECTA a été prescrit dans 77 % des cas pour l'item « diarrhées et gastroentérites présumées infectieuses » à la posologie moyenne de 2.9 sachets par jour.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du Service médical rendu

6.1.1. Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections oeso-gastro-duodénales et coliques

Le service médical rendu de cette spécialité dans cette indication reste faible.

6.1.2. Diarrhée aiguë de l'enfant et de l'adulte

Le service médical rendu de cette spécialité dans cette indication reste modéré.

6.1.3. Diarrhée chronique

Les étiologies des diarrhées chroniques sont extrêmement nombreuses, de mécanismes physiopathologiques complexes et souvent intriqués, ces diarrhées peuvent aussi avoir pour complication la déshydratation.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans la diarrhée chronique est faible.

Le traitement de première intention de la diarrhée est la réhydratation.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu de cette spécialité reste insuffisant.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

6.2.1. Diarrhées

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de la diarrhée est de lutter contre la déshydratation, plus particulièrement chez les sujets à risque. La réhydratation par voie orale à l'aide de solutions contenant des électrolytes et du glucose constitue la base de la prise en charge des diarrhées. Dans les cas de déshydratations sévères on utilise la voie intraveineuse. Le maintien de l'alimentation est essentiel, surtout chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Ni les antibiotiques ni les antidiarrhéiques ne sont habituellement recommandés en cas de diarrhées aiguës chez l'enfant¹⁰.

⁹ D'après les données DOREMA cumul mobile annuel novembre 2007

¹⁰ Managing acute gastroenteritis among child: oral rehydration, maintenance and nutritional therapy. K.King, R.Glass et al. MMWR Recommendations and Reports; 2003 Nov 21; 52(RR16); 1-16

L'OMS recommande également de ne pas administrer de médicaments antidiarrhéiques. SMECTA (diosmectite) n'a pas d'efficacité démontrée sur la prévention de la déshydratation. Son utilisation n'est pas recommandée par l'OMS.

C'est un traitement d'appoint qui vient en complément de la réhydratation orale chez l'enfant. Dans les diarrhées chroniques, la stratégie thérapeutique dépend de l'étiologie.

En conséquence, ces spécialités ont une place marginale dans la stratégie thérapeutique des diarrhées.

6.2.2. Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections oeso-gastro-duodénales et coliques

Dans les affections oeso-gastro-duodénales et coliques, les symptômes douloureux sont, en l'absence de symptôme et de signe d'alarme, traités à la demande. Ce traitement peut être prescrit en complément des mesures hygiéno-diététiques et posturales.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications « *Diarrhée aiguë de l'enfant et de l'adulte* » et « *Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections oeso-gastro-duodénales et coliques* ».

6.3.1. Conditionnement : adaptés aux conditions de prescription

6.3.2. Taux de remboursement : 35%

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « *Diarrhée chronique* ».