

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
21 février 2018*****lopéramide chlorhydrate*****IMODIUM 0,2 mg/mL ENFANTS, solution buvable****B/1 flacon en verre de 100 mL avec seringue pour administration orale polyéthylène + racleur polyéthylène (CIP : 34009 300 798 4 3)**

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	A07DA03 (antidiarrhéique analogue structurel des opiacés)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« En complément de la réhydratation orale, traitement symptomatique des diarrhées aiguës. 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 du patient (maladies associées, ...) Traitement symptomatique des diarrhées chroniques. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 18/12/1990.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

02 CONTEXTE

Il s'agit de la mise à disposition d'une nouvelle présentation en boîte de 1 flacon de 100 mL de la spécialité IMODIUM 0,2 mg/mL ENFANTS, solution buvable destiné à remplacer la présentation en boîte de 1 flacon de 90 mL. Ce médicament est réservé à l'enfant âgé de 2 à 8 ans.

Dans le traitement de la diarrhée aiguë, le rapport efficacité/effets indésirables est moyen. Il s'agit d'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 (cf. paragraphe 04.4 stratégie thérapeutique).

Dans le traitement de la diarrhée chronique, le rapport efficacité/effets indésirables est moyen. La base du traitement de la diarrhée chronique repose sur la prise en charge de l'étiologie. IMODIUM est prescrit en complément de cette prise en charge. Il existe très peu d'alternatives thérapeutiques¹.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par IMODIUM 0,2 mg/mL solution buvable est modéré dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications/dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

¹ Cf. avis pour IMODIUM de renouvellement d'inscription de la Commission du 20/02/2013.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 1

04 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 février 2013

IMODIUM 2 mg, gélule

Boîte de 20 (CIP : 34009 318 860-7 5)

IMODIUM 0,2 mg/ml ENFANTS, solution buvable

Flacon de 90 ml avec mesurette graduée (CIP : 34009 318 865-9 4)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

DCI	lopéramide (chlorhydrate de)
Code ATC (2013)	A07DA03 (anti-diarrhéique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>IMODIUM 2 mg, gélule</u> « Traitement symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques [...]. »</p> <p><u>IMODIUM 0,2 mg/ml ENFANTS, solution buvable</u> « Traitement symptomatique des diarrhées aiguës, en complément de la réhydratation orale [...]. Traitement symptomatique des diarrhées chroniques. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<u>Date de l'AMM (procédure nationale) :</u> 17 juillet 1975 validée le 18 décembre 1990 Dernier rectificatif en date du 19 mai 2011 concernant la posologie de populations particulières (sujets âgés, insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques ¹ pour IMODIUM 2mg, gélule et insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques ² pour IMODIUM 0,2mg/ml, solution buvable).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classement ATC	2013 A Voies digestives et métabolisme A07 Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et antiinfectieux intestinaux A07D Ralentisseurs de la motricité intestinale A07DA Ralentisseurs de la motricité intestinale A07DA03 lopéramide

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2007 (JO du 29 avril 2009 pour IMODIUM en solution buvable, JO du 29 mai 2009 pour IMODIUM en gélule).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

IMODIUM 2 mg, gélule

« Traitement symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques.

Le traitement ne dispense pas de mesures diététiques et d'une réhydratation si elle est nécessaire. 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 du patient (maladies associées,...). »

¹ Le RCP précise qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé et le patient insuffisant rénal et que le lopéramide en gélule doit être utilisé avec précaution chez les patients avec insuffisance hépatique.

² Le RCP précise qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le patient insuffisant rénal et que le lopéramide en solution buvable doit être utilisé avec précaution chez les patients avec insuffisance hépatique.

IMODIUM 0,2 mg/ml ENFANTS, solution buvable

« - En complément de la réhydratation orale, traitement symptomatique des diarrhées aiguës. 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 du patient (malade associées,...).

- Traitement symptomatique des diarrhées chroniques. »

03.2 Posologie

Cf RCP

03.3 Principales contre-indications

- Enfant de moins de 2 ans pour la solution buvable, de moins de 8 ans pour la forme gélule.
- En cas de poussées aiguës de rectocolites hémorragiques.
- En cas de diarrhée hémorragique et/ou de fièvre importante.
- Chez les patients souffrant d'entérocolite bactérienne due à une bactérie invasive telle que *Salmonella*, *Shigella* ou *Campylobacter*.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée d'efficacité.

Aucune donnée postérieure à la dernière évaluation par la Commission de la transparence, de méthodologie recevable et évaluant spécifiquement le lopéramide, n'a été retrouvée dans la littérature.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (analyse des PSUR couvrant la période du 1^{er} mars 2007 au 31 mars 2012).

Depuis le précédent avis rendu par la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques effets indésirables, mises et garde et précautions d'emploi ou contre-indications n'a été réalisée.

Les principaux effets indésirables sont des affections gastro-intestinales (nausées, constipation, crampes abdominales). Pour les autres effets rapportés depuis la commercialisation, se référer au RCP.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel août 2012), la spécialité IMODIUM 2 mg a fait l'objet de 566 000 prescriptions dans 68,5% des cas dans le traitement de gastro-entérites et à la posologie journalière moyenne 3,3 gélules conformément à son RCP. Les autres prescriptions concernaient différentes pathologies digestives et celles à l'origine de

diarrhées chroniques (exemple : maladie de Crohn, tumeurs endocrines, troubles fonctionnels intestinaux...).

Le faible nombre de prescriptions de la spécialité IMODIUM 0,2 mg/ml ENFANTS en solution buvable (73 000 prescriptions) ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prise en charge de la diarrhée ont été prises en compte^{3,4}.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription (avis de la Commission de la transparence du 24 octobre 2007), la place des spécialités IMODIUM dans la stratégie thérapeutique doit être précisée.

▸ Dans le traitement de la diarrhée aiguë

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, auquel est ajouté ou non, un anti-infectieux dans certaines diarrhées infectieuses d'origine bactérienne. Les antibiotiques utilisés dépendent du germe identifié.

▸ Dans le traitement de la diarrhée chronique

Dans la diarrhée chronique, la stratégie thérapeutique dépend de l'étiologie. Celle-ci est variée. En effet, la diarrhée chronique peut être une diarrhée motrice (causée le plus fréquemment par les troubles fonctionnels intestinaux, plus rarement par les tumeurs carcinoïdes intestinales, les cancers médullaires de la thyroïde), une diarrhée osmotique, une diarrhée sécrétoire (dont les principales causes sont les colites microscopiques, certaines parasitoses chroniques et tumeurs endocrines) ou une diarrhée exsudative observée notamment dans le syndrome de Zollinger-Ellison. Elle peut aussi être due à une malabsorption observée dans la maladie cœliaque ou la maladie de Crohn. Aucune donnée récente citant le lopéramide comme traitement de la diarrhée chronique n'a été retrouvée dans la littérature. Cependant, d'après les experts, le lopéramide garde toute sa place dans la prise en charge de la diarrhée chronique.

▸ Place du lopéramide et de ses comparateurs dans la stratégie thérapeutique

En cas de diarrhée aiguë, aucun traitement médicamenteux n'est recommandé chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de 2 ans⁵.

Le lopéramide induit un ralentissement du transit. Sa prescription ne doit pas dépasser 48h sans avis médical. En l'absence d'amélioration après 3 jours de traitement symptomatique, un avis médical est nécessaire afin de débiter d'éventuelles explorations complémentaires.

³ D. Carré. Conduites à tenir devant une diarrhée aiguë. Etiologies. EMC – Chirurgie 1 (2004) 493-532

⁴ Recommandations pratiques de l'Organisation Mondiale de Gastroentérologie : diarrhée aiguë. Mars 2008

⁵ 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

Le loperamide ne doit pas être utilisé en cas de diarrhée d'origine bactérienne (notamment colite pseudomembraneuse avec toxi-infection) car il favoriserait la stase intestinale et accroîtrait ainsi le risque de diffusion bactérienne systémique, en particulier chez les nourrissons, les sujets âgés et les patients immunodéprimés.

Chez l'enfant, il doit être utilisé en cas de diarrhée aiguë en complément d'une réhydratation orale. Chez l'adulte, il doit surtout être utilisé pour les diarrhées bénignes à modérées (sans signe clinique de diarrhée invasive) des voyageurs. Il est rappelé que la prévention de la diarrhée du voyageur (ou tourista) repose sur le respect des mesures générales d'hygiène.

En cas de diarrhée chronique, selon les experts, en dehors des nombreuses étiologies, il existe aussi une diarrhée chronique fonctionnelle, isolée ou associée à d'autres symptômes digestifs (tels que le syndrome de l'intestin irritable), qui peut d'ailleurs évoluer par la répétition d'épisodes "aigus", pour laquelle le loperamide diminue le nombre de selles et a un intérêt symptomatique.

Dans les cas de diarrhée motrice fonctionnelle, le loperamide est le seul traitement efficace. C'est le traitement de la diarrhée après chirurgie colique et/ou du grêle (pour cancer ou maladies inflammatoires chroniques de l'intestin), de la diarrhée observée chez les patients atteints de maladie de Crohn (même sous anti TNF). Il est très utile dans les rectocolites hémorragiques pour éviter les impériosités.

Il existe une autre spécialité à base d'oxyde de loperamide monohydraté (prodrogue du loperamide), ARESTAL⁶, indiquée dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte.

Parmi les comparateurs, on peut citer :

- le racécadotril, antisécrétoire intestinal (TIORFAN), indiqué dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte et celles du nourrisson et de l'enfant en complément de la réhydratation. Le SMR de cette spécialité a été qualifié de modéré dans l'ensemble de ses indications⁷.
- La diosmectite, adsorbant intestinal (SMECTA), indiquée notamment dans les diarrhées aiguës et chroniques en particulier chez l'enfant. Le SMR de cette spécialité a été qualifié de modéré dans la diarrhée aiguë de l'enfant et de l'adulte et d'insuffisant dans la diarrhée chronique⁸.

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 24 octobre 2007 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

▸ Dans le traitement de la diarrhée aiguë

Une diarrhée est définie par l'émission de selles trop fréquentes, trop abondantes, de consistance anormale (liquides ou très molles), et de poids supérieur à 300 g/j. En pratique clinique et selon l'OMS, on parle de diarrhée, lorsqu'il y a au moins trois selles non moulées par jour.

⁶ Cf avis de renouvellement d'inscription de la Commission de la transparence du 16 décembre 2009 (SMR modéré).

⁷ Cf avis de renouvellement d'inscription de la Commission de la transparence du 7 avril 2010.

⁸ Cf avis de renouvellement d'inscription et de réévaluation du SMR dans l'indication « diarrhée chronique » de la Commission de la transparence du 16 avril 2008.

Les diarrhées aiguës durent quelques jours et sont le plus souvent d'origine virale, plus rarement bactérienne (germe lui-même ou sa toxine), exceptionnellement parasitaire dans notre pays. La diarrhée est considérée comme aiguë lorsqu'elle dure moins de 14 jours.

La diarrhée est un symptôme fréquent, en particulier chez l'enfant.

Le risque principal en cas de diarrhée, auquel sont particulièrement sensibles les nourrissons, les enfants et les personnes âgées, est la déshydratation liée aux pertes hydroélectrolytiques.

L'évolution très rapide de cet état peut conduire à des séquelles lourdes (neurologiques notamment), voire au décès de l'enfant ou du nourrisson.

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

Le rapport efficacité / effets indésirables des spécialités IMODIUM est moyen.

Ces spécialités sont des traitements d'appoint à utiliser notamment en complément de la réhydratation qui est l'élément essentiel du traitement des diarrhées aiguës de l'enfant (*cf paragraphe 04.4 stratégie thérapeutique*). Chez l'adulte, le lopéramide est utilisé principalement dans le traitement de la diarrhée du voyageur.

Il existe des alternatives thérapeutiques et médicamenteuses à ces spécialités.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités IMODIUM reste modéré dans l'indication de leur AMM.

▸ Dans le traitement de la diarrhée chronique

Une diarrhée chronique peut se définir par la diminution de la consistance des selles et/ou un poids de selles quotidien supérieur à 200 g/jour et/ou une fréquence d'évacuation des selles supérieure à 3/j pendant plus de quatre semaines. Le délai de quatre semaines est arbitraire ; dans les pays développés, un tel délai permet d'éliminer chez un sujet immunocompétent les diarrhées d'origine infectieuse, bactérienne ou virale.

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

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

Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités IMODIUM est moyen.

La base du traitement de la diarrhée chronique repose sur la prise en charge de l'étiologie.

Les spécialités IMODIUM sont prescrites en complément de cette prise en charge (*cf paragraphe 04.4 stratégie thérapeutique*).

Il existe très peu d'alternatives thérapeutiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités IMODIUM reste modéré dans l'indication 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 les indications et à la posologie de l'AMM.

▸ Taux de remboursement proposé : 30%

▸ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**Direction de l'Evaluation des Actes
et Produits de Santé**

Service Evaluation des Médicaments

Le chef de service

Madame, Monsieur le Pharmacien responsable des
Laboratoires JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
92787 ISSY LES MOULINEAUX cedex 9

Lettre recommandée A/R

Dossier suivi par : PENICAUD Marie
Tel : +33(0)155933768
Fax : +33(0)155933739
Email : m.penicaud@has-sante.fr

Saint-Denis, le 25 OCT. 2007

N/réf : BX/MP/MB

N° enregistrement : CT-4888

Objet : IMODIUM 2 mg - 0,2 mg/ml

Madame, Monsieur le Pharmacien Responsable,

La Commission de la Transparence a examiné le dossier de votre (ou vos) spécialité(s) citée(s) en objet et adopté l'avis ci-joint au cours de la réunion du 24/10/2007.

Vous disposez d'un **délai de 8 jours calendaires** (date de la télécopie) pour nous retourner l'accusé réception joint complété et accompagné de vos observations éventuelles.

Vos observations doivent nous être adressées par courrier et par télécopie, au numéro suivant : **01 55 93 37 39**.

En l'absence de réponse de votre part au terme de ce délai, l'avis deviendra définitif et sera transmis aux autorités compétentes. Une copie de cet avis vous sera adressée par télécopie.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur le Pharmacien Responsable, en l'expression de ma considération distinguée.

Docteur Bertrand XERRI

**TOUTE CORRESPONDANCE RELATIVE A LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE DOIT ETRE
ADRESSEE AU SERVICE EVALUATION DES MEDICAMENTS
Télécopie : 01 55 93 37 39**



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 octobre 2007

Examen du dossier des spécialités inscrites 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)

IMODIUM 2 mg, gélule
Boîte de 20 (CIP : 318 860-7)

IMODIUM 0,2 mg/ml enfants, solution buvable
Flacon de 90 ml (CIP : 318 865-9)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Lopéramide
Code ATC : A07DA03

Liste II

Date de l'A.M.M. : 18 décembre 1990 (AMM initiale 17 juillet 1975)

Rectificatifs IMODIUM 2 mg, gélule : 22 novembre 2002, IMODIUM 0,2 mg/ml enfants, solution buvable : 27 janvier 2003

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications Thérapeutiques :

IMODIUM 2 mg, gélule

Traitement symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques.

Le traitement ne dispense pas de mesures diététiques et d'une réhydratation si elle est nécessaire. 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 du patient (maladies associées,...).

IMODIUM 0,2 mg/ml enfants, solution buvable

En complément de la réhydratation orale, traitement symptomatique des diarrhées aiguës. 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 du patient (malade associées,...).

Traitement symptomatique des diarrhées chroniques.

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescriptions :

Selon les données IMS (CMA mai 2007), il a été observé 858 000 prescriptions. La posologie moyenne a été de 2,4 unités et la durée moyenne de traitement a été de 13,3 jours.

Le motif de traitement le plus fréquent a été la gastro-entérite infectieuse (70% des prescriptions d'IMODIUM gélule et 91% des prescriptions d'IMODIUM enfants solution buvable)

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire a fourni des nouvelles données. Seules ont été prises en compte les données en rapport avec les indications, et référencées ci dessous^(1,2). Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^(3,4). Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par ces spécialités reste modéré dans les indications de l'A.M.M.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 35%

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

¹ Wang H6H, Shieh M-J, Liao K-F. A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea in adults. World j Gastroenterol 2005 ; 11 (10) : 1540-1543

² Prado. D. multinational Comparison of racecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhoea in adults. Scand J Gastroenterol 2002 (6) : 656-661

³ Rabaud C. Diarrhée aiguë chez l'enfant et chez l'adulte (avec le traitement) 2^{ème} partie : chez l'adulte. La revue du praticien / 2004 : 54

⁴ Bouhnik Y. Diarrhée chronique. La revue du praticien /2003 : 53