



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

05 mai 2010

METEOSPASMYL, capsule molle
B/20 (CIP : 332 540-6)

Laboratoires MAYOLY SPINDLER

alvérine citrate, siméticone
Code ATC : A03AX58

Date de l'AMM (procédure nationale) : 15 mai 1964, validée le 5 juin 1990

Motif de la demande : Réévaluation du Service Médical Rendu conformément à l'article R. 163-12 du Code de la sécurité sociale

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Alvérine citrate	60 mg
Siméticone	300 mg

1.2. Indication

« Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme. »

1.3. Posologie

« Réservé à l'adulte.

1 capsule 2 à 3 fois par jour au début des repas. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

A :	Voies digestives et métabolisme
A03 :	Médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux
A03A :	Médicaments des troubles fonctionnels intestinaux
A03AX :	Autres médicaments des troubles fonctionnels intestinaux
A03AX58 :	alvérine en association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les spécialités associant antispasmodiques et antiflatulents sont :
METEOXANE (phloroglucinol / siméticone)

Les antispasmodiques suivants ont une indication dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels intestinaux (TFI) :

SPASFON (phloroglucinol / triméthylphloroglucinol)
SPASFON LYOC (phloroglucinol) et ses génériques
DUSPATALIN, SPASMOPRIV (mébévérine) et leurs génériques
DICETEL (pinavérium) et ses génériques
DEBRIDAT, TRANSACALM (trimébutine) et leurs génériques
VISCERALGINE (tiémonium)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres médicaments utilisés dans les troubles fonctionnels digestifs et notamment les antalgiques non opioïdes.

3. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

La firme a déposé à l'appui de sa demande les résultats des études précédemment évaluées par la Commission (cf avis de renouvellement d'inscription du 6 février 2008) et ceux d'une nouvelle étude¹ versus placebo décrite dans le présent document.

Il s'agit d'une étude contrôlée versus placebo randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de METEOSPASMYL sur la douleur abdominale chez des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable selon les critères de Rome III².

Le critère principal de jugement était la variation d'intensité de la douleur ou de l'inconfort abdominal entre J0 et J28.

Cette étude a inclus 412 patients ayant reçu pendant 4 semaines soit METEOSPASMYL à la posologie de 3 capsules molles par jour, soit un placebo. La prise concomitante d'antalgiques n'ayant pas été interdite par le protocole, un biais potentiel a pu être introduit dans les résultats d'autoévaluation de la douleur. L'intensité de la douleur ou l'inconfort abdominal était défini par un score basal à l'EVA ≥ 60 mm³.

L'âge moyen des patients était de 46 ans dans les deux groupes.

L'analyse ITT a porté sur 409 patients (204 dans le groupe placebo, 205 dans le groupe METEOSPASMYL).

A l'inclusion, le score médian d'intensité de la douleur était de 71,0 mm [60; 92] dans le groupe METEOSPASMYL et de 73,5 mm [60; 96] dans le groupe placebo.

A J28, ce score a été de 40,0 mm [0 ; 95] dans le groupe METEOSPASMYL et de 50,0 mm [0 ; 100] dans le groupe placebo. Une différence de 10 mm sur une échelle EVA ($p=0,0467$) a été observée en faveur du groupe METEOSPASMYL après 4 semaines de traitement. Or, s'agissant d'une pathologie évoluant par poussées, le temps d'évaluation est à prendre en considération pour interpréter les résultats.

Des événements indésirables ont été observés chez 17,9% des patients du groupe METEOSPASMYL et 24,4% des patients du groupe placebo. Les événements les plus fréquemment rapportés ont été des maux de tête (chez 7 patients traités par METEOSPASMYL, 12 patients du groupe placebo) et des nausées (6 patients du groupe METEOSPASMYL, 11 patients du groupe placebo).

En termes de tolérance, le RCP mentionne que l'alvérine est responsable des effets indésirables suivants :

- rares cas d'urticaire, avec parfois œdème laryngé, choc ;
- rares cas d'atteinte hépatique, régressive à l'arrêt du traitement.

L'analyse des données du dernier PSUR est en accord avec l'information sur le risque tel qu'il figure dans l'AMM actuelle.

¹ T. Wittmann et al. Clinical trial : the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort bowel syndrome – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Volume 31, number 6, 15th March 2010, 607-614

² Les critères de Rome III pour le diagnostic du syndrome de l'intestin irritable sont : douleurs ou gêne abdominales présentes au moins 3 jours par mois pendant au moins 3 mois au cours des 6 derniers mois et associées à au moins 2 des signes suivants : amélioration après la défécation, début associé à une modification de la fréquence des selles, début associé à une modification de la consistance et de l'aspect des selles.

³ L'échelle EVA mesurait 100 mm. L'origine 0 correspondait à l'absence de douleur et l'extrémité 100 à une douleur extrême.

4. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (CMA Novembre 2009), il a été observé 1 402 000 prescriptions de METEOSPASYL.

La répartition des prescriptions de METEOSPASYL est la suivante :

Diarrhée et gastroentérite	23,0%
Maladie de l'intestin	14,5%
Douleurs abdominales	13,8%
Troubles fonctionnels intestinaux	11,1%

La posologie moyenne est de 3,7 capsules/jour et la durée moyenne de traitement de 30,8 jours. *(note : la durée de l'étude nouvelle versus placebo correspond à la durée de traitement fournie par les données de prescription).*

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du service médical rendu

Les troubles fonctionnels intestinaux correspondent à des troubles du transit (diarrhée, constipation ou alternance) associés à des douleurs abdominales et à des ballonnements (météorisme), sans cause organique. L'évolution de ces troubles est chronique et s'effectue par poussées. Les troubles fonctionnels intestinaux sont sans gravité et n'entraînent pas de dégradation marquée de la qualité de vie.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

Cette spécialité a une place limitée dans la stratégie.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est qualifié de modéré, à titre provisoire, dans l'attente de la réévaluation de la classe des antispasmodiques.

5.2. Place dans la stratégie thérapeutique

La place des antispasmodiques dans la stratégie thérapeutique est redéfinie sur la base des avis d'experts et des données de la littérature.

Troubles fonctionnels intestinaux (TFI)

Il n'existe pas de recommandation française de prise en charge thérapeutique des TFI.

Les TFI ont fait l'objet de consensus successifs concernant leurs critères diagnostiques (critères de Rome III actuellement en vigueur⁴).

Cependant, le diagnostic des TFI est avant tout un diagnostic d'élimination, posé après avoir éliminé une pathologie organique sous-jacente (principalement maladie de Crohn ou cancer colique).

L'objectif principal dans la prise en charge des TFI est la régularisation du transit intestinal et la diminution des douleurs.

La stratégie thérapeutique diffère en fonction du symptôme prédominant (constipation, diarrhée ou douleur).

En premier lieu, le traitement des TFI réside dans des mesures hygiéno-diététiques :

- éviter les aliments susceptibles d'exacerber les symptômes,
- faire régulièrement de l'exercice physique,
- en cas de constipation, augmenter la part des fibres dans le régime alimentaire^{5,6},
- en cas de diarrhée, diminuer la part des fibres, des glucides indigestes, des fruits et de la caféine.

Si ces mesures s'avèrent insuffisantes, il est possible de prescrire des antispasmodiques dont METEOSPASYL.

Dans la nouvelle étude fournie, METEOSPASYL a montré une efficacité modeste par rapport au placebo dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels intestinaux. En termes de tolérance, les antispasmodiques ayant une composante anticholinergique apparaissent moins bien tolérés que les autres. Au total, METEOSPASYL a une place limitée dans la stratégie thérapeutique des TFI.

⁴ Drossman DA, Guest Editor. The functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-90

⁵ Mertz H-R. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2003 ; 349 (22) : 2136 –2146

⁶ Spiller RC. Treatment of Irritable bowel syndrome. *Curr treat options gastroenterol.* 2003 Aug ; 6(4) :329-337.

Sur le météorisme abdominal, il n'existe actuellement pas de traitement ayant fait preuve de son efficacité. Le suivi des règles hygiéno-diététiques et l'exclusion de certains aliments du régime alimentaire peuvent aider à diminuer ce symptôme.

5.3. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

5.3.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

5.3.2 Taux de remboursement : 35%