



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Avis
6 juin 2012**

Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 11 avril 2012 a fait l'objet d'une audition le 6 juin 2012

METEOSPASMYL, capsules molles
B/20 (CIP : 332 540-6)

Laboratoire MAYOLY SPINDLER

DCI	alvérine citrate, siméticone
Code ATC (libellé)	A03AX58 (Alvérine en association)
AMM (procédure) et Rectificatif(s) majeur(s)	5 juin 1990 (Procédure nationale)
Motif d'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu suite au dépôt de nouvelles données, conformément à l'article R163-12 du code de la sécurité sociale

01 Indications thérapeutiques (RCP)

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

02 Posologie

« Réservé à l'adulte.
1 capsule 2 à 3 fois par jour au début des repas. »

03 Médicaments comparateurs

Classement ATC

A	:	Appareil alimentaire et métabolisme
A03	:	Médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux
A03A	:	Médicaments des troubles fonctionnels intestinaux
A03AX	:	Autres médicaments des troubles fonctionnels intestinaux
A03AX 58	:	Alvérine en association

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique non strictement comparables

Les antispasmodiques appartenant à la classe des musculotropes :

- DEBRIDAT (maléate de trimébutine) et génériques
- DICETEL (bromure de pinaverium) et génériques
- METEOXANE (siméticone / phloroglucinol hydraté)
- SPASFON (phloroglucinol triméthylphloroglucinol) et génériques
- VISCERALGINE (tiémonium méthylsulfate)
- génériques à base de mébévérine

Ces médicaments ont un SMR faible, en dehors des spécialités à base de mébévérine dont l'excipient est à base d'huile d'arachide et pour lesquelles le SMR est insuffisant.

Médicaments à même visée thérapeutique

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

04 Données de prescription et/ou d'utilisation

04.1 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel février 2012), METEOSPASYL, capsules molles, a fait l'objet de 1 850 000 prescriptions. La posologie moyenne a été de 3,6 unités par jour et la durée moyenne de traitement a été de 30,4 jours.

05 Rappel des évaluations précédentes par la Commission de la transparence

► Avis du 6 février 2008 (Renouvellement d'inscription)

« Les troubles fonctionnels intestinaux correspondent 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.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités reste faible. »

► Avis du 5 mai 2010 (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 ».

► Avis du 6 juillet 2011 (Réévaluation du SMR)

« 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.

L'objectif principal dans la prise en charge des TFI est la régularisation du transit intestinal, principalement par l'application de règles hygiéno-diététiques et la diminution des douleurs.

Ces troubles surviennent par poussées et de manière répétée. Les troubles fonctionnels intestinaux sont sans gravité mais peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention, après le respect de règles hygiéno-diététiques.

Il existe des alternatives thérapeutiques, les autres antispasmodiques dont le SMR est faible.

Intérêt de santé publique : le syndrome de l'intestin irritable est une pathologie fréquente qui impacte notablement la qualité de vie, mais sans critère de gravité. Il représente un fardeau de santé publique faible.

Les données disponibles montrent un impact faible de ces spécialités sur la réduction des symptômes et ne permettent pas de conclure à l'existence d'un impact sur l'amélioration de la qualité de vie.

Bien que la disponibilité de ces spécialités dans l'arsenal thérapeutique puisse théoriquement permettre aux patients d'éviter le recours à d'autres classes thérapeutiques plus à risque (comme les antidépresseurs), il n'est pas possible de déterminer un intérêt de santé publique pour ces spécialités.

Le service médical rendu par cette spécialité est faible. ».

06 Analyse des données disponibles

06.1 Rappel des données cliniques d'efficacité

Les données d'études cliniques préalablement fournies par le laboratoire et prises en compte par la Commission de la transparence dans ses précédents avis sont :

Trois études versus DEBRIDAT¹, DUSPATALIN² et DICETEL³ déjà prises en compte lors d'un précédent avis (Avis CT du 22 mars 2000).

L'étude de Barthet *et al.* a montré qu'à J56, « le score global » sur la douleur a été de 6,3 +/- 3 dans le groupe METEOSPASYL et 9,3 +/- 3,6 dans le groupe DEBRIDAT, $p < 0,05$.

A J42, « le score global » sur la douleur a été de 7,3 +/- 0,5 dans le groupe METEOSPASYL et 7,3 +/- 0,6 dans le groupe DUSPATALIN sans différence significative.

A J30, « le score global » sur la douleur a été de 8 +/- 3,3 dans le groupe METEOSPASYL et 8,33 +/- 3,43 dans le groupe DICETEL.

Ces données ne démontrent pas de différence notable entre METEOSPASYL et les 3 autres antispasmodiques.

Une étude contrôlée randomisée, non publiée, comparant METEOSPASYL au placebo en double aveugle, réalisée chez 252 patients ayant un syndrome de l'intestin irritable depuis au moins 3 mois. Tous les patients recevaient également du son.

L'analyse principale n'a pas permis de démontrer la supériorité du traitement sur le critère principal de jugement « état de santé digestif général » évalué par le patient sur une EVA.

Une étude contrôlée *versus* placebo randomisée en double aveugle⁴, ayant inclus 412 patients adultes atteints du syndrome de l'intestin irritable. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de METEOSPASYL sur la douleur abdominale chez des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable diagnostiqué selon les critères de Rome III⁵.

A l'inclusion, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes de traitement pour les caractéristiques démographiques, le score de douleur/inconfort abdominal, la symptomatologie gastro-intestinale et les scores d'anxiété (HAM-A) et dépression (HAM-D). En particulier, le score médian d'intensité de la douleur mesuré sur une EVA était de 71,0 mm [60; 92] dans le groupe METEOSPASYL et de 73,5 mm [60; 96] dans le groupe placebo.

Au 28ème jour de l'étude, ce score (critère de jugement principal) a été de 40,0 mm [0 ; 95] dans le groupe METEOSPASYL et de 50,0 mm [0 ; 100] dans le groupe placebo, soit une différence de 10 mm entre les deux groupes ($p = 0,0467$) en faveur du groupe METEOSPASYL après 4 semaines de traitement.

La quantité d'effet est faible.

¹ Barthet *et al.* Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de METEOSPASYL dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels intestinaux. Actualités Médicales Internationales 1996 ; 10 (10) : 1-7

² Danne A *et al.* Efficacité comparée du METEOSPASYL et du DUSPATALIN chez des sujets atteints de troubles fonctionnels intestinaux. Concours Médical 1996 ; 118 : I-VIII

³ Etude Kocian, 1998 non publiée

⁴ 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* 2010 ; 31, : 607-614

⁵ 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.

06.2 Nouvelles données cliniques d'efficacité disponibles

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques, l'étude pragmatique MASTER (protocole FMT0901) qui s'est terminée en décembre 2011.

Objectif :

L'objectif principal de cette étude d'utilité était de comparer l'intérêt thérapeutique en « vie réelle » de deux stratégies de prise en charge du syndrome de l'intestin irritable.

Schéma de l'étude :

Il s'agit d'une étude française randomisée ouverte, menée en médecine générale, chez des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable défini selon les critères de Rome III datant de plus d'un an et de moins de 10 ans et consultant pour une poussée douloureuse modérée à sévère justifiant une prise en charge thérapeutique. Deux stratégies de prise en charge du syndrome de l'intestin irritable ont été comparées. La randomisation ayant concerné les médecins (randomisation en grappes), les patients ne peuvent être considérés comme indépendants les uns des autres⁶. Dans ces conditions, le calcul du nombre de sujets nécessaires aurait dû aboutir à une taille d'échantillon plus importante.

Les investigateurs ont été randomisés en 2 groupes :

- l'un appliquant la stratégie A : METEOSPASYL à raison de 1 capsule trois fois par jour avant les repas avec une durée d'administration à la demande dans le but d'obtenir un bénéfice que le patient considère comme optimal,
- l'autre appliquant la stratégie B : choix thérapeutique habituel de l'investigateur dans le but d'obtenir un bénéfice thérapeutique.

Critères d'inclusion/non inclusion :

Les patients inclus adultes ambulatoires avaient un syndrome de l'intestin irritable et consultaient pour des symptômes modérés à modérément sévères (score de CY FRANCIS⁷ compris entre 175 et 400). Les examens complémentaires nécessaires incluant une exploration colique chez les patients âgés de 50 ans et plus ont été réalisés afin d'éliminer toute autre cause pouvant expliquer les symptômes et aboutir le cas échéant à une non inclusion du patient.

Les principaux critères de non inclusion étaient : un traitement par METEOSPASYL au cours des six mois précédant, un antécédent de chirurgie digestive datant de moins de 18 mois.

Critères de jugement :

Le critère d'évaluation principal a été le pourcentage d'amélioration (ou d'aggravation) sur l'échelle de qualité spécifique IBSQoL⁸ entre J0 et 6 mois. L'échelle IBSQoL est spécifique des patients ayant un syndrome de l'intestin irritable. Elle comporte 34 items explorant le retentissement de la maladie sur les fonctions physiques, émotionnelles et sociales, le sommeil, la sexualité,... Les réponses à chacune des 34 questions sont cotées sur 5 par le patient, sont additionnées et rapportées sur une échelle de 0 à 100.

⁶ Campbell MJ, Donner A, Elbourne DR. Design and analysis of cluster randomized trials. Stat Med 2001; 20: 329-496.

⁷ Le score de FRANCIS est un score spécifique évaluant la sévérité des TFI (Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. Aliment Pharmacol Ther. 1997; 11 : 395-402)

⁸ Impact of irritable Bowel Syndrome on health-related Quality Of Life

Les critères secondaires ont été :

- Evolution des différentes dimensions de l'échelle de qualité de vie spécifique IBSQoL
- Evolution du score symptomatique de C.Y. FRANCIS
- Evolution du score de qualité de vie évalué sur l'échelle non spécifique SF36 (analyse par dimension),
- Fréquence et intensité moyenne des manifestations douloureuses,
- Symptômes anxieux ou dépressifs : présence, fréquence et évolution,
- Retentissement de la maladie sur la qualité du sommeil et évolution,...

Résultats :

Un total de 88 médecins a été inclus, qui ont recruté 436 patients : 222 dans le groupe A et 214 dans le groupe B.

Les caractéristiques de ces patients sont :

- Femmes : 73 %
- Age moyen : $55,0 \pm 15,3$ ans
- Ancienneté moyenne du diagnostic : $6,5 \pm 4,7$ ans

Résultats sur le critère de jugement principal :

A 6 mois, l'amélioration du score global IBSQoL (moyenne des différences) a été pour la stratégie A : $13,8 (+/-17,09)$, et pour la stratégie B : $8,4 (+/-17,36)$ ($p=0,0008$).

Résultats sur les critères de jugement secondaire :

- Sous scores de l'IBSQoL
L'évolution de 6 des 9 des sous scores a montré une amélioration en faveur de la stratégie A pour les sous scores : Sommeil ($14,31 \pm 20,76$ *versus* $6,66 \pm 21,90$), Santé mentale ($11,12 \pm 21,23$ *versus* $5,87 \pm 21,02$) Santé émotionnelle ($17,56 \pm 24,71$ *versus* $12,93 \pm 25,41$), Alimentation ($14,15 \pm 21,52$ *versus* $6,74 \pm 22,54$), Vie sociale ($10,83 \pm 25,38$ *versus* $6,26 \pm 22,74$) et Energie ($16,14 \pm 24,92$ *versus* $10,70 \pm 23,25$) ; $p < 0,05$.
- L'évolution du score symptomatique de C.Y. FRANCIS
Une diminution du score de $-169,98 \pm 105$ a été observée pour le groupe A *versus* $-110,7 \pm 97,99$ pour le groupe B. Le taux de patients répondeurs (patient ayant obtenu une amélioration du score d'au moins 50 %) fondé sur ce score a été plus élevé dans le groupe recevant la stratégie A : 58,6 % *versus* 35,9 % pour la stratégie B ; $p < 0,05$.
- L'évolution des sous scores du questionnaire de qualité de vie SF36 a été en faveur de la stratégie A pour 6 dimensions sur 8 : en particulier pour les dimensions état physique ($18 \pm 38,34$ *versus* $13,21 \pm 43,00$) et douleur physique ($15,97 \pm 25,65$ *versus* $13,14 \pm 27,54$) ; $p < 0,05$.
- l'évolution de l'intensité des douleurs abdominales (entre l'inclusion et la dernière évaluation) : il y a eu une amélioration pour 76,1% des patients du groupe A *versus* 59,2% du groupe B ; $p < 0,05$.
- L'évolution du sous score d'anxiété a mis en évidence une diminution de la moyenne des scores d'anxiété pour le groupe A de 2,44 *versus* 1,33 pour le groupe B ; $p < 0,05$.

Au total, sur le score global IBSQoL, critère de jugement principal de l'étude, il y a eu une amélioration significative en faveur de la stratégie A ($13,8 \pm 17,09$ *versus* $8,4 \pm 17,36$; $p=0,0008$). La quantité d'effet relative observée est cependant très minime au plan clinique (différence de 5 points entre les deux stratégies comparées sur une échelle de 100). L'amplitude de la quantité d'effet cliniquement pertinente n'avait du reste pas été définie a priori dans le protocole de l'étude.

Le schéma expérimental et la méthodologie de cette étude ne permettent pas de conclure avec un niveau de preuve suffisant en termes d'efficacité de METEOSPASYL vis-à-vis des autres spécialités antispasmodiques (tous les antispasmodiques étaient concernés). L'argumentaire visant à justifier l'absence d'insu par le caractère pragmatique de l'étude reste discutable, compte tenu de l'existence possible de facteurs de confusion non contrôlés tels que l'effet placebo, les erreurs systématiques de mesure, et l'effet des traitements concomitants, exposant notamment à des biais de suivi et d'évaluation. Enfin, compte tenu de la réalisation d'une analyse intermédiaire à l'initiative du laboratoire et de la multiplicité des analyses statistiques effectuées, le contrôle de l'inflation du risque alpha par la méthode de Peto et Haybittle aurait dû être prévu *a priori* dans le plan d'analyse.

06.3 Nouvelles données de tolérance disponibles

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/01/2008 au 31/12/2010 et son addendum pour la période du 01/01/2011 au 31/05/2011). Aucune modification du RCP concernant les rubriques effets indésirables, mises et garde et précautions d'emploi ou contre-indications n'a été réalisée depuis la dernière évaluation par la Commission.

Un total de 21 cas considérés comme graves (8 d'imputabilité possible et 13 d'imputabilité douteuse) ont été rapportés pendant cette période (tableau 1).

Tableau 1 : cas graves observés sur le dernier PSUR

<u>Organes</u>	<u>Nombre</u>
Appareil Digestif Œdème de la langue	1
Système hépato-biliaire : • Hépatite • Cytolyse hépatique	3 1
Investigations : • Augmentation enzymes hépatiques	2
Muscle, Squelette et tissu conjonctif • Rhabdomyolyse	1
Système immunitaire : Urticaire/malaise/hypotension	1
Système nerveux : • Syncope/surdosage/erreur prescription	1
Sang et système lymphatique Purpura thrombocytopénique	1
Peau et tissu sous cutané: • Eruption érythémateuse • Dress syndrome (Drug Rash) • Erythème multiforme • Urticaire généralisée • Exanthème maculo-papulaire • Prurit/ictère/augmentation des transaminases/hyperbilirubinémie • Eruption cutanée/prurit/fièvre/éosinophilie	1 1 1 2 1 1 2
<u>TOTAL</u>	21

► Dans l'étude MASTER, les événements indésirables ont concerné 40,5% des patients pour la stratégie A (METEOSPASYL) et 41 % pour la stratégie B (tout autre choix thérapeutique). Les principaux événements indésirables, ont été nausées, diarrhée, brûlures gastriques et urticaire, qui ont été considérés comme non graves. Il y a eu 2,3% d'effets indésirables avec la stratégie A et aucun avec la stratégie B.

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

A noter que les principaux effets indésirables sont liés à la présence d'alvérine, tel que le mentionne le RCP du produit :

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

06.4 Conclusion

Dans l'étude d'utilité MASTER l'amélioration du score global IBSQoL (critère de jugement principal) a été plus importante dans la stratégie A que dans la stratégie B (13,8+/-17,09 *versus* 8,4+/-17,36 ; $p=0,0008$). Cependant la quantité d'effet relative est minime, de pertinence clinique discutable (différence de 5 points entre les deux stratégies comparées sur une échelle de 100).

Les résultats de l'étude MASTER sont de faible niveau de preuve en raison notamment du caractère ouvert de l'étude, de son schéma de randomisation en grappes qui n'a pas été pris en compte ni dans le calcul initial du nombre de sujets nécessaires ni dans l'analyse statistique initialement réalisée. L'argumentaire visant à justifier l'absence d'insu par le caractère pragmatique de l'étude reste discutable, compte tenu de l'existence possible de facteurs de confusion non contrôlés tels que l'effet placebo, les erreurs systématiques de mesure, et l'effet des traitements concomitants, exposant notamment à des biais de suivi et d'évaluation. Enfin, compte tenu de la réalisation d'une analyse intermédiaire à l'initiative du laboratoire et de la multiplicité des analyses statistiques effectuées, le contrôle de l'inflation du risque alpha par la méthode de Peto et Haybittle aurait dû être prévu *a priori* dans le plan d'analyse.

L'analyse des données du dernier PSUR a fait état de 21 cas graves de pharmacovigilance, les principaux effets indésirables étant liés à la présence d'alvéline, tels que mentionnés dans le RCP actuel.

07 Réévaluation du Service Médical Rendu

Les troubles fonctionnels intestinaux (TFI) intègrent des troubles du transit (diarrhée, constipation ou alternance), des douleurs abdominales et des ballonnements (météorisme). Le diagnostic des TFI est posé après avoir éliminé une pathologie organique sous-jacente. L'objectif principal dans la prise en charge des TFI est la régularisation du transit intestinal, principalement par l'application de règles hygiéno-diététiques, et la diminution des douleurs. Ces troubles surviennent par poussées et de manière répétée. Les troubles fonctionnels intestinaux sont sans gravité mais peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique. Au regard des études réalisées, la quantité d'effet de ce médicament est faible et il existe des effets indésirables plus particulièrement liés à la présence d'alvérine. Le rapport efficacité/effets indésirables est donc faible. Cette spécialité est un médicament de première intention, après le respect de règles hygiéno-diététiques.

Intérêt de santé publique :

Le syndrome de l'intestin irritable est une pathologie fréquente qui impacte notablement la qualité de vie, mais sans critère de gravité.

Il représente un fardeau de santé publique faible.

Les données disponibles montrent un impact faible de ces spécialités sur la réduction des symptômes et ne permettent pas de conclure à l'existence d'un impact sur l'amélioration de la qualité de vie.

Bien que la disponibilité de ces spécialités dans l'arsenal thérapeutique puisse théoriquement permettre aux patients d'éviter le recours à d'autres classes thérapeutiques plus à risque (comme les antidépresseurs), il n'est pas possible de déterminer un intérêt de santé publique pour ces spécialités.

Il existe des alternatives thérapeutiques, les autres antispasmodiques.

En conséquence, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par METEOSPASMYL capsule reste faible.

08 Recommandations de la Commission

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

▮ Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

▮ Taux de remboursement : 15%

Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé : <http://www.has-sante.fr>