

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 mars 2005

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission réexamine les spécialités suivantes :

CANTABILINE 400 mg, comprimé
Boîte de 30 (Code CIP :321 921 3)

Laboratoires MERCK LIPHA SANTE S.A.S.

hymécromone

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale 35% et collectivités

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS

1.1 Principe actif

hymécromone

1.2 Indication remboursable

Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles dyspeptiques.

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1 Efficacité

La consultation des bases de données Embase (1974-2004), Micromedex, Medline (1951-2004) et Cochrane n'a pas permis d'obtenir de données pertinentes concernant l'efficacité de ces produits et permettant d'en évaluer la quantité d'effet.

Le laboratoire MERCK LIPHA SANTE a déposé un dossier pour la spécialité CANTABILINE (hymécromone) comportant 4 études cliniques : Coccia G. (1985), Monges A. et Tournut R. (1986), Bornstein S. et Pigeon P. (1987) et Seidel W. (1979). Parmi ces études cliniques, celle de Seidel W. a été réalisée à une posologie double de celle de l'AMM et ne peut donc pas être retenue par la Commission de la Transparence. Les 3 autres études sont détaillées ci-après :

a) Etude MONGES A. et TOURNUT R. (1986)

Objectif de l'étude :

Evaluer l'efficacité de CANTABILINE 400 mg dans les « troubles digestifs fonctionnels orientant vers la sphère biliaire ».

Méthodologie : étude multicentrique, randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo.

Critères d'inclusion :

Adultes souffrant de :

- « douleurs de l'hypocondre droit irradiant à l'épigastre ou à l'épaule droite, souvent post prandiales, spontanées ou provoquées à l'examen clinique » ;
- nausées et vomissements ;
- dyspepsie ;
- constipation ;
- état saburral.

Trois au moins de ces symptômes avec au moins un de ceux qui sont soulignés devaient être présents pour inclure le sujet dans l'essai.

Nombre de patients : 53 patients ont été inclus. L'analyse a porté sur 43 patients (20 dans le groupe CANTABILINE, 23 dans le groupe placebo).

Traitement: les patients ont reçu 1200 mg/jour (soit 3 comprimés/jour) de CANTABILINE 400 mg ou de placebo pendant 1 mois.

Critère de jugement principal :

Appréciation globale du clinicien selon une échelle de cotation en quatre classes (bonne, moyenne, médiocre, nulle) à J15 et J30 des variables suivantes :

- intensité des douleurs spontanées et/ou provoquées à l'examen côtée par le malade sur une échelle continue ;
- fréquence des nausées et vomissements ;
- intensité de la dyspepsie ;
- troubles du transit (nombre de selles/semaine).

Résultats : Evolution du score total symptomatologique moyen.

Les résultats sur les 4 symptômes sont combinés en un score total symptomatologique.

Score total moyen	J0	J30
Placebo	6,43(± 0,45)	3,13 (± 0,58)
Cantabiline	6,15 (± 0,4)	1,15 (± 0,23)
significativité		0,01

L'effet placebo est important. Il a été observé une différence significative des scores totaux moyens en faveur du groupe CANTABILINE à J30 mais l'analyse n'ayant porté que sur 43 patients (parmi les 53 inclus), sa validité est discutable.

Remarques :

- Les items composant le critère principal sont multiples.
- L'absence d'argumentation de l'échelle d'appréciation globale ne permet pas d'en valider la méthodologie.
- Les motifs d'exclusion de l'analyse des résultats de 10 patients ne sont pas connus
- Les résultats à J15 ne sont pas connus.
- La pertinence clinique de la différence observée ne peut être déterminée.

Conclusion :

Compte tenu des remarques précédentes, cette étude est insuffisante pour établir l'efficacité de cette spécialité.

b) Etude S. BORNSTEIN et P. PIGEON (1987)

Objectif de l'étude :

Evaluer « l'efficacité et la tolérance de CANTABILINE 400mg sur la symptomatologie dyspeptique de l'adulte porteur d'une lithiase vésiculaire non compliquée dont l'ablation chirurgicale est différée ».

Méthodologie :

Etude randomisée, multicentrique, en double aveugle, en groupes parallèles, CANTABILINE 400mg versus placebo.

Critères d'inclusion :

Il s'agit de patients d'âge inférieur ou égal à 65 ans présentant une lithiase biliaire objectivée par une échographie, symptomatique, non compliquée.

Nombre de patients :

44 patients ont été inclus, 22 étaient sous placebo et 22 sous CANTABILINE.

2 patients de chaque groupe ayant été inclus à tort, furent exclus. L'analyse a donc porté sur 40 patients.

Traitement :

Les patients inclus ont reçu pendant 3 mois, 3 comprimés de CANTABILINE par jour ou de placebo.

Critère de jugement principal :

Les éléments du score global évalués par l'investigateur ont été :

- Fréquence des crises de colique hépatique
- Fréquence et intensité des douleurs
- Fréquence et intensité des vomissements
- Intensité de la dyspepsie
- Troubles du transit : nombre de selles par semaine

Ces items ont été évalués en 4 classes : nulle, médiocre, moyenne, bonne et les résultats combinés en un score global.

Ces variables ont été mesurées à J0, J30, J60 et J90.

Résultats : Evolution du score total

Variation du score total	J 30	J60	J 90
Placebo	22,85 %	36,9 %	39,63 %
CANTABILINE 400	48,85 %	53,95 %	57,65 %
Significativité	p<0,05	NS	NS

Les résultats présentés font état d'une réduction de 22,8% du score global dans le groupe placebo et de 48,8% dans le groupe CANTABILINE à J30 (p<0,05). Aucune différence significative n'est relevée à J60 et J90.

Remarques :

- Les résultats ont seulement porté sur 40 patients.

- Les valeurs absolues du score global ne sont pas connues à J0, J30, J60 et J90 (données demandées au laboratoire et non fournies).
- Les items composant le critère de jugement sont multiples et peu précis.
- L'échelle d'appréciation globale par le clinicien n'est pas argumentée.
- Les niveaux du « score global » ne sont pas précisés.

Conclusion :

L'efficacité de cette spécialité est mal établie par cette étude clinique.

c) Etude COCCIA (1985)

Objectif de l'étude :

Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'hymécromone chez des patients présentant un tableau de dyspepsie fonctionnelle.

Méthodologie : étude croisée randomisée en double aveugle versus placebo.

Critères d'inclusion : patients hospitalisés ou ambulatoires, âgés en moyenne de 41 ans, souffrant de troubles dyspeptiques fonctionnels (nausées, vomissements, pesanteur épigastrique, satiété rapide, météorisme abdominal et intolérance aux aliments gras, non liés à des lésions susceptibles d'être documentées par les moyens habituels d'investigation).

Nombre de patients : 30 patients (15 dans le groupe CANTABILINE et 15 dans le groupe placebo).

Traitement : les patients ont reçu 2 comprimés d'hymécromone dosés à 300 mg 2 fois par jour soit 1200 mg/j d'hymécromone ou de placebo, pris avant les repas. La durée du traitement a été de 2 semaines.

Critères principaux d'évaluation :

Les évaluations de l'efficacité ont eu lieu à J0, J7 et J14 du premier cycle et à J28, J35 et J42 du second cycle de traitement. Elles ont porté sur :

- des échelles visuelles analogiques de la douleur abdominale spontanée (nombre de jours et/ou de nuits d'apparition et la gravité de l'épisode).
- la symptomatologie gastro-intestinale : météorisme, flatulences, nausées, vomissements, diarrhée post-prandiale, constipation, sensation de réplétion et de pesanteur post-prandiale, intolérance aux aliments gras (présence ou absence et nombre de jours de persistance de ces symptômes).
- l'absence ou la présence, à la palpation, de douleurs abdominales à l'épigastre et ou de l'hypochondre droit.

Critères d'évaluation	hymécromone	placebo	significativité
Diminution de l'intensité des douleurs abdominales spontanées	-65,6 %	+ 29 %	p < 0,01
Réduction du nombre de jours par semaine où le symptôme est rapporté	-50,9 %	+21,2 %	p < 0,01
Réduction du nombre de jours par semaine où des nausées sont rapportées	-34,2 %	-7,7 %	p < 0,01
Réduction du nombre de jours par semaine où une pesanteur post-prandiale est rapportée	-28%	-4,4 %	p < 0,01

Résultats de l'étude en double aveugle contre placebo dans le traitement de la dyspepsie biliaire après 2 semaines de traitement

L'étude a mis en évidence une réduction significative ($p < 0,01$) de l'intensité des douleurs abdominales spontanées avec l'hymécromone (réduction de 65,6%) alors que ce symptôme a augmenté de 29% dans le groupe placebo.

Par ailleurs, la réduction du nombre de jours par semaine où le symptôme est rapporté (douleurs abdominales, nausées, pesanteur post-prandiale) est significative au cours du traitement par l'hymécromone par rapport au placebo.

Cependant dans l'amélioration du météorisme abdominal et autres symptômes, l'étude n' a pas montré de différence significative entre le placebo et CANTABILINE.

Remarques :

- Les items composant le critère de jugement sont multiples.
- On ne sait pas si l'analyse des résultats a été effectuée en ITT.
- Cette étude a été réalisée sur 30 sujets.
- Les résultats en valeur absolue ne sont pas connus.

2.2 Effets indésirables

Quelques cas de diarrhées et exceptionnellement des réactions cutanées d'origine allergique.

2.3 Conclusion

Compte tenu du faible nombre de patients inclus, au regard de la fréquence de ces troubles dyspeptiques, des faiblesses méthodologiques de ces études, il n'est pas possible de conclure à une efficacité de cette spécialité.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

La dyspepsie associe pesanteur douloureuse de l'épigastre et sensation de digestion lente et difficile. Il peut s'y ajouter une distension épigastrique, des nausées, des vomissements et des céphalées. Ces symptômes peuvent être permanents ou intermittents. Ils sont le plus souvent ressentis après les repas.

La dyspepsie peut être un symptôme d'affection sous-jacente de l'appareil digestif comme l'ulcère peptique ou le cancer de l'estomac. En l'absence de cause organique décelable, on parle de dyspepsie non ulcéreuse ou fonctionnelle.

La dyspepsie ne présente pas habituellement de caractère de gravité et n'entraîne pas de dégradation marquée de la qualité de vie.

3.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

Au vu des données disponibles (cf. 2.1), l'efficacité de cette spécialité est mal établie.

Les données disponibles dans cette indication sont insuffisantes pour établir l'efficacité de cette spécialité.

Cette spécialité semble bien tolérée.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est mal établi.

3.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Si une cause organique est diagnostiquée, la stratégie thérapeutique s'oriente vers une prise en charge étiologique.

Dans les cas de dyspepsie fonctionnelle, le traitement initial repose sur la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. L'alcool, la caféine, les aliments gras et le tabac doivent être évités.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques non remboursables dans le traitement des dyspepsies. Leur intérêt thérapeutique n'est le plus souvent pas démontré.

Dans les cas de dyspepsie fonctionnelle avec présence d'*Helicobacter pylori*, il n'y a pas d'arguments suffisants pour valider l'intérêt de l'éradication de *Helicobacter pylori* par trithérapie¹.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de cette spécialité dans la prise en charge de ces troubles.

1 Recommandations de Bonne Pratique AFSSAPS 1999, anti-ulcéreux

En conséquence, cette spécialité n'a pas de place dans la prise en charge de la dyspepsie.

3.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

de l'absence de caractère majeur de gravité de la dyspepsie ;
d'une efficacité mal établie ;
de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique ;

cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par CANTABILINE est insuffisant dans son indication.