



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 novembre 2017

alvérine (citrate) + siméticone

METEOSPASMYL, capsule molle

B/20 (CIP : 34009 332 540 6 3)

Laboratoire MAYOLY SPINDLER

Code ATC	A03AX58 (antispasmodique musculotrope + antiflatulent)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 05/06/1990. Rectificatifs AMM des 11/03/2015 et 10/03/2017 suite à la réévaluation par l'ANSM du rapport bénéfice/risque.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non soumis à prescription médicale.
Classification ATC	2016 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 A03AX58 Alvéline en association

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 18 décembre 2013, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de METEOSPASMYL restait faible dans son indication AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

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

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/01/2011 au 08/02/2017).

► La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé a procédé à la réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'alvélerine et de siméticone en décembre 2016¹. La Commission a conclu que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'alvélerine et de siméticone restait favorable dans l'indication « Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme », sous réserve de mises à jour du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice.

► Depuis la dernière soumission à la Commission et suite à cette réévaluation, des modifications de RCP ont été réalisées. Il s'agit principalement des modifications suivantes :

Ajout de la mise en garde suivante :

- « Fonction hépatique : des augmentations des ALAT et ASAT > à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par alvélerine/siméticone. Ces augmentations peuvent être associées à une élévation concomitante de la bilirubine sérique totale (voir rubrique 4.8). En cas d'augmentation des aminotransférases hépatiques > 3 fois la LSN et à plus forte raison en cas d'ictère, il convient d'arrêter le traitement par alvélerine/siméticone. »

Ajout des effets indésirables suivants :

- Atteinte hépatique cytolytique (très rare)
- Augmentation des transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine. (fréquence indéterminée)
- Angioœdème, éruption cutanée, urticaire, prurit. (fréquence indéterminée)
- Réactions de type anaphylactique, choc anaphylactique. (très rare)
- Vertige (fréquence indéterminée)
- Céphalée (fréquence indéterminée)
- Nausée (fréquence indéterminée).

Ajout à la rubrique « Surdosage » de la mention suivante :

- « Des cas de vertiges ont été rapportés lors de prises à une posologie supérieure à celle recommandée. »

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

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2017), METEOSPASMYL a fait l'objet de 1 634 769 prescriptions.

METEOSPASMYL est majoritairement prescrit dans les gastroentérites et colites d'origine infectieuse (24% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les manifestations fonctionnelles intestinales² avec météorisme et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte³⁴.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 18/12/2013, la place de METEOSPASMYL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de la spécialité METEOSPASMYL (citrate d'alvélerine /siméticone) (Avis). Séance n°3 Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé. Compte rendu de la séance du 13/12/2016, approuvé le 11/04/2017.

² Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV? J Neurogastroenterol Motil 2017; 23:151-163.

³ Ducrotté P. Irritable bowel syndrome: dietary and pharmacological therapeutic options. Gastroenterol Clin Biol 2009; 33 S1:s68-78. www.sngge.org/download/file/fif/2410.

⁴ Sabaté JM, Jouët P. Conseil de pratique. Prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII). 19/09/2016.

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 18 décembre 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ 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 marquée de la qualité de vie.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables reste faible, avec une quantité d'effet faible et des effets indésirables liés à la présence d'alvérine.
- ▀ Cette spécialité reste un médicament de 1^{ère} intention après le respect de règles hygiéno-diététiques.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques dont les autres antispasmodiques.

En conséquence, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par METEOSPASYL, capsule reste faible 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 l'indication de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 15 %.**

▀ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 décembre 2013

METEOSPASMYL, capsule molle

B/20 (CIP : 34009 332 540 6-3)

Laboratoire MAYOLY SPINDLER

DCI	Alvérine citrate, siméticone
Code ATC (2012)	A03AX58 (Alvérine en association)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date initiale : 05/06/1990
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non listé

Classement ATC	2013	
	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
	A03AX58	Alvérine en association

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2007 (JO du 15/05/2007).

Lors du dernier examen par la Commission de la transparence le 6 juin 2012 dans le cadre de la réévaluation du SMR à l'initiative du laboratoire, la Commission a attribué à METEOSPASYL un SMR faible.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle étude clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

- ▶ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/01/2008 au 31/12/2010).
- ▶ Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.
- ▶ Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM, cette spécialité a fait l'objet de 2 019 000 prescriptions. La posologie moyenne a été de 3,8 unités par jour (posologie moyenne supérieure à ce que recommande l'AMM) et la durée moyenne de traitement a été de 27,8 jours.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales avec météorisme et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte¹.

Depuis la dernière réévaluation par la Commission le 6 juin 2012, la place de METEOSPASYL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Ducrotté P. Irritable bowel syndrome: dietary and pharmacological therapeutic options. Gastroenterol clin biol. 2009 ; 33 S1:s68-78.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 6 juin 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ 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.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques, les autres antispasmodiques.

En conséquence, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par METEOSPASYL capsule reste faible 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 l'indication de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 15 %

▶ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.



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 Barthelet *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 28^{ème} 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 Barthelet *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 ± 15,3 ans
- Ancienneté moyenne du diagnostic : 6,5 ± 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±20,76 *versus* 6,66±21,90), Santé mentale (11,12±21,23 *versus* 5,87±21,02) Santé émotionnelle (17,56±24,71 *versus* 12,93 ±25,41), Alimentation (14,15±21,52 *versus* 6,74±22,54), Vie sociale (10,83 ± 25,38 *versus* 6,26 ± 22,74) et Energie (16,14±24,92 *versus* 10,70±23,25) ; p<0,05.
- L'évolution du score symptomatique de C.Y. FRANCIS
Une diminution du score de -169,98 ± 105 a été observée pour le groupe A *versus* -110,7 ± 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±38,34 *versus* 13,21±43,00) et douleur physique (15,97±25,65 *versus* 13,14±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+/-17,09 *versus* 8,4+/-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

Organes	Nombre
Appareil Digestif Œdème de la langue	1
Système hépato-biliaire :	
• Hépatite	3
• Cytolyse hépatique	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	1
• Dress syndrome (Drug Rash)	1
• Erythème multiforme	1
• Urticaire généralisée	2
• Exanthème maculo-papulaire	1
• Prurit/ictère/augmentation des transaminases/hyperbilirubinémie	1
• Eruption cutanée/prurit/fièvre/éosinophilie	2
TOTAL	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 :

AVIS post AUD

- 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'alvérine, 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 METEOSPASYL 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>



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 juillet 2011

Nouvel examen de la spécialité :

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

Laboratoires MAYOLY SPINDLER

Alvérine citrate
Siméticone

Code ATC : A03AX58 (médicaments pour les troubles fonctionnels intestinaux)

Suite à l'audition du laboratoire l'avis est modifié comme suit :

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 avril 2011

6 juillet 2011

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

Laboratoires MAYOLY SPINDLER

Alvérine citrate
Siméticone

Code ATC : A03AX58 (médicaments pour les troubles fonctionnels intestinaux)

Date de l'A.M.M. : AMM initiale 15/05/1964 (validée le 05/06/1990)

Motif de l'examen : Réévaluation du Service Médical Rendu conformément à l'article R. 163-21 du Code de la sécurité sociale dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels intestinaux.

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Alvérine citrate	60 mg
Siméticone	300 mg

1.2. Indication

Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme.

1.3. Posologie

Cf RCP

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

A Voies digestives et métaboliques
A03 médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux
A03A médicaments pour les troubles fonctionnels intestinaux
A03AX58 Alvérine en association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les antispasmodiques appartenant à la classe des musculotropes sont présentés en ANNEXE 1.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

3. RAPPEL DES PRECEDENTS AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission de la transparence du 5 mai 2010 (réévaluation du SMR) :

La commission de la transparence a estimé que le service médical rendu par METEOSPASYL était modéré, dans l'attente de la réévaluation des médicaments antispasmodiques et en vue d'éviter une rupture d'équité avec le SMR d'autres produits. Le laboratoire avait déposé à l'appui de sa demande de réévaluation du niveau de SMR les résultats d'une étude¹ versus placebo décrite dans le précédent avis.

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* 2010 ; 31, : 607-614
Avis 2 Audition

Pour mémoire, il s'agissait d'une étude contrôlée versus placebo randomisée en double aveugle, incluant 412 patients adultes atteints du syndrome de l'intestin irritable. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de METEOSPASMYL sur la douleur abdominale chez des patients atteints du syndrome de l'intestin, diagnostiqué selon les critères de Rome III².

A l'inclusion, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes de traitement en ce qui concerne 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 était de 71,0 mm [60; 92] dans le groupe METEOSPASMYL et de 73,5 mm [60; 96] dans le groupe placebo.

Au 28^{ème} jour de l'étude, ce score (critère de jugement principal) 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.

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Depuis cet avis, une analyse intermédiaire d'une étude pragmatique en cours, ouverte, menée en médecine générale (étude MASTER), comparant deux stratégies de prise en charge du syndrome de l'intestin irritable diagnostiqué selon les critères de Rome III a été réalisée.

Stratégie A : METEOSPASMYL pris par le patient à la demande dans le but d'un bénéfice qu'il considère comme optimal

Stratégie B : choix thérapeutique habituellement utilisé par l'investigateur dans le but d'obtenir pour son patient le bénéfice thérapeutique optimal.

Les investigateurs ont été randomisés en 2 groupes :

- l'un appliquant la stratégie A (METEOSPASMYL)
- l'autre appliquant la stratégie B

Les patients inclus avaient un syndrome de l'intestin irritable depuis plus d'un an et moins de 10 ans, consultant pour des symptômes modérés à modérément sévères (score de CY FRANCIS compris entre 175 et 400) et pour lesquels toute autre cause pouvant expliquer les symptômes avait été éliminée.

Les principaux critères d'évaluation étaient :

- L'évolution du score global IBSQoL à 6 mois (critère principal)
- L'évolution des sous scores IBSQoL à 6 mois
- Le score symptomatique de C.Y. Francis

A l'inclusion, la population (N=226) était la suivante :

- Prédominance féminine : 73 %
- Age moyen : 55,0 ± 15,3 ans
- Ancienneté moyenne du diagnostic : 6,5 ± 4,7 ans

A 6 mois, les résultats intermédiaires étaient les suivants sur l'amélioration du score global IBSQoL :

Moyenne des différences (Médiane) :

-pour la stratégie A : 13,1 (10,6)

-pour la stratégie B : 7,4 (5,0) ($p=0,0083$)

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.

Par ailleurs, le PSUR (*Periodic Safety Update Report*) couvrant la période du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2010 n'a pas mis en évidence de nouvelles données de tolérance.

Le RCP stipule en particulier que les effets indésirables sont « dus à la présence d'alvéine :

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

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (CMA), il a été observé 1,54 millions de prescriptions de METEOSPASYL.

La répartition des prescriptions de METEOSPASYL est la suivante :

Maladies intestinales infectieuses	26,6 %
Symptômes de l'appareil digestif	21,3 %
Autres maladies de l'intestin	37,1 %

La posologie moyenne est de 3,7 capsules /j et la durée moyenne de traitement de 30,0 jours.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

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.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Les troubles fonctionnels intestinaux (TFI) se définissent selon les critères internationaux actuels (Rome III)¹¹ par des symptômes qui évoluent depuis plus de 6 mois et surviennent au moins 3 jours par mois lors d'une évaluation trimestrielle. La plainte principale qui amène le malade à consulter est une douleur abdominale que l'exonération soulage habituellement. Au second plan, viennent des troubles du transit³. Les TFI ont fait l'objet de consensus successifs concernant leurs critères diagnostiques (critères de Rome III actuellement en vigueur⁴).

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 vise à soulager le symptôme prédominant (constipation, diarrhée ou douleur).

³ Ducrotté P. Irritable bowel syndrome: dietary and pharmacological therapeutic options. *Gastroenterol clin biol.* 2009 ;33: suppl 1:s68-78.

⁴ Drossman DA, guest editor. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-90

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.

Le résultat de ces mesures n'est souvent pas optimal et pourrait être renforcé par l'éducation thérapeutique.

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

Les antispasmodiques apparaissent le traitement de première intention pour la médecine de premier recours, notamment quand la douleur abdominale et les ballonnements sont les symptômes prédominants⁷.

6.3. Population cible

Le syndrome de l'intestin irritable ou colopathie fonctionnelle représente la plus fréquente cause de troubles fonctionnels intestinaux.

La prévalence du syndrome de l'intestin irritable dépend fortement du pays et des critères diagnostiques utilisés dans les études, elle varie en effet de 1 % à 20 %⁸.

En France, deux études ont évalué la prévalence du syndrome de l'intestin irritable :

- dans une étude basée sur l'interrogatoire par auto-questionnaire de 20 000 sujets⁹, la prévalence du syndrome de l'intestin irritable défini selon les critères de Rome II a été de 4,7 % [4,36 %-5,04 %] ;
- dans une étude basée sur l'interrogatoire téléphonique de 8 221 sujets¹⁰, 23 % des personnes interrogées ont déclaré avoir eu des douleurs abdominales au cours des 12 derniers mois. La prévalence du syndrome de l'intestin irritable a été estimée à 12 % selon les critères de Manning (sans référence à la durée des symptômes et à 2,5 % avec notion de durée), 2,1 % selon Rome I et 1 % selon Rome II.

Aucune étude épidémiologique évaluant la prévalence du syndrome de l'intestin irritable selon les critères de Rome III¹¹ actuellement en vigueur n'a pu être identifiée. La prévalence du syndrome de l'intestin irritable selon Rome III devrait être supérieure à celle retrouvée avec les critères de Rome II, les critères de Rome III étant moins restrictifs sur la durée d'évolution des symptômes (les symptômes devant évoluer depuis 6 mois au moins selon Rome III contre un an avec les critères Rome II).

D'après Dapoigny⁸, la prévalence du syndrome de l'intestin irritable au sein de la population générale adulte peut être estimée actuellement à environ 8 %.

En considérant que la prévalence du syndrome de l'intestin irritable se situe entre 4 % et 8 % de la population générale adulte en France, la population cible de METEOSPASYL dans cette indication est estimée entre 2 et 4 millions de personnes.

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

⁶ Spiller RC. Treatment of irritable bowel syndrome. *Curr treat options gastroenterol*. 2003 ; 6 :329-337.

⁷ Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007; 56:1770-1798.

⁸ Dapoigny M. Irritable bowel syndrome: epidemiology/economic burden. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33 (suppl.1): 3-8.

⁹ Dapoigny M. Irritable bowel syndrome in france : a common, debilitating, costly disorder. *European Journal Gastroenterology Hepatology* 2004, 16:995-1001.

¹⁰ Bommelaer G, Poynard T, Le Pen C, Gaudin AF *et al*. Prevalence of irritable bowel syndrome (IBS) and variability of diagnosis criteria. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : 554-61

¹¹ Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1480-1491.

6.4. 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.

6.4.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

6.4.2 Taux de remboursement : 15%.

**ANNEXE 1 : Spécialités de la classe des « antispasmodiques »
SMR attribués par la Commission de la Transparence lors de leur dernière évaluation**

Sont mentionnées *en italique* les indications non concernées par la présente réévaluation

SPECIALITE	DCI	INDICATIONS	SMR	DATE AVIS (TFI)
DEBRIDAT	Trimébutine (maléate)	<p>Traitement symptomatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif, - des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux. 	faible	6 avril 2011
DICETEL	Pinaverium (bromure de)	<ul style="list-style-type: none"> - <i>des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires</i> - Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux - <i>Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires</i> - <i>Préparation au lavement baryté</i> 	faible	6 avril 2011
METEOXANE	Siméthicone / Phloroglucinol hydraté	Traitement d'appoint des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme et diarrhées	faible	6 avril 2011

SFASFON	Phloroglucinol Triméthylphloroglucinol	<p>Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif.</p> <p>Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires.</p> <p>Traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires : coliques néphrétiques.</p> <p>Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie.</p> <p>Traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse en association au repos (indication inexistante pour la solution injectable)</p>	<p>faible</p> <p>insuffisant</p> <p>faible</p>	22 juin 2011
			<p>Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées à des troubles fonctionnels du tube digestif.</p> <p>Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées à des troubles fonctionnels des voies biliaires.</p>	<p>faible</p> <p>insuffisant</p>
VISCERALGINE	Tiémonium (méthylsulfate)	<p>Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques et douloureuses des voies urinaires.</p> <p>Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës en gynécologie.</p>	faible	

**GROUPE GÉNÉRIQUE « MEBEVERINE » 100 MG – 200 MG
PRINCEPS DUSPATALIN ***

SPECIALITE	DCI	INDICATIONS	SMR	DATE AVIS
------------	-----	-------------	-----	-----------

DUSPATALIN : radié au 31 mars 2010 *	mébévérine (chlorhydrate)	Traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels du tube digestif <i>Traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels des voies biliaires</i>	faible	31 mars 2010
---	---------------------------	--	--------	--------------

* En raison de l'arrêt du remboursement de DUSPATALIN, princeps de ces groupes génériques, la Commission de la Transparence réévalue le SMR des génériques remboursables.

SPECIALITE	DCI	INDICATIONS	SMR (TFI)	DATE AVIS
------------	-----	-------------	-----------	-----------

COLOPRIV			insuffisant	6 avril 2011
CHLORHYDRATE DE MEBEVERINE MYLAN			insuffisant	6 avril 2011
MEBEVERINE BIOGARAN		1/ Traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels du tube digestif	insuffisant	6 avril 2011
MEBEVERINE EG	mébévérine (chlorhydrate)	(2/ Traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels des voies biliaires)	insuffisant	6 avril 2011
MEVERINE QUALIMED			insuffisant	6 avril 2011
MEBEVERINE TEVA			insuffisant	6 avril 2011
MEBEVERINE ZYDUS			insuffisant	6 avril 2011
SPASMOPRIV			insuffisant	6 avril 2011



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

05 mai 2010

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

Laboratoires MAYOLY SPINDLER

alvéine 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 METEOSPASYL 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 METEOSPASYL 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 METEOSPASYL).

A l'inclusion, le score médian d'intensité de la douleur était de 71,0 mm [60; 92] dans le groupe METEOSPASYL 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 METEOSPASYL 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 METEOSPASYL 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 METEOSPASYL 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 METEOSPASYL, 12 patients du groupe placebo) et des nausées (6 patients du groupe METEOSPASYL, 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 METEOSPASMYL.

Dans la nouvelle étude fournie, METEOSPASMYL 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, METEOSPASMYL 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%



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

06 février 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)

METEOSPASMYL, capsule molle
B/20 (CIP : 3325406)

Laboratoires MAYOLY SPINDLER

Alvérine citrate
Siméticone

Date de l'A.M.M. : AMM initiale 15/05/1964 (validé le 05/06/1990), dernier rectificatif d'AMM le 18/10/2004

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

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Alvérine citrate	60 mg
Siméticone	300 mg

1.2. Indications

Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme.

1.3. Posologie

Cf RCP

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

A03AX58

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 symptomatiques des TFI :

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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les antalgiques de palier I.

3. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le dossier de la firme comporte :

- Trois études anciennes versus DEBRIDAT, DUSPATALIN et DICETEL que la Commission de la Transparence a déjà prises en compte lors de son précédent avis (Avis CT du 22 mars 2000).
- Une étude de pharmacologie clinique publiée en 2000 que la Commission ne peut prendre en compte en raison d'une méthodologie inadaptée pour évaluer l'efficacité clinique du produit.
- Une étude de phase IV contrôlée versus placebo, randomisée, 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 montré de supériorité du traitement sur le critère principal de jugement « état de santé digestif général » évalué par le patient à l'EVA.

- Deux études observationnelles réalisées en Corée et au Mexique qui n'ont pu être retenues compte tenu de l'absence de bras comparateur. Elles posent par ailleurs le problème de la transposabilité des résultats aux patients français.
- Une étude en cours contrôlée versus placebo est mentionnée par le laboratoire. La Commission de la Transparence ne pouvant préjuger de leurs résultats, ces études ne peuvent donc pas être prises en compte.

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

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

4. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (CMA Août 2007), il a été observé 1,54 millions de prescriptions de METEOSPASYL.

La répartition des prescriptions de METEOSPASYL est la suivante :

Maladies intestinales infectieuses	26,6 %
Symptômes de l'appareil digestif	21,3 %
Autres maladies de l'intestin	37,1 %

La posologie moyenne est de 3,7 capsules /j et la durée moyenne de traitement de 30,0 jours.

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du service médical rendu

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.

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 vigueur¹).

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 troubles fonctionnels intestinaux 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 troubles fonctionnels intestinaux 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^{2,3},
- 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.

Selon les experts, l'efficacité des antispasmodiques est modeste sur la douleur abdominale par rapport au placebo. En termes de tolérance, les antispasmodiques ayant une composante anticholinergique ou ceux contenant de l'alvérine apparaissent moins bien tolérés que les autres. Au total, les antispasmodiques gardent une place limitée dans la stratégie thérapeutique des TFI.

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 de l'AMM.

5.3.1 Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

5.3.2 Taux de remboursement : 35%

¹ Drossman DA, Guest Editor. The functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III process. Gastroenterology 2006;130:1377-90

² Mertz H-R. Irritable bowel syndrome. N Engl J Med 2003 ; 349 (22) : 2136 –2146

³ Spiller RC. Treatment of Irritable bowel syndrome. Curr treat options gastroenterol. 2003 Aug ; 6(4) :329-337.