



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 juin 2011

SPASFON, comprimé enrobé
B/30 (CIP : 309 860-8)

SPASFON, suppositoire
B/10 (CIP : 309 861-4)

SPASFON, solution injectable en ampoule
B/6 (CIP : 309 858-3)

SPASFON LYOC 80 mg, lyophilisat oral
B/10 (CIP : 318 630-1)

Laboratoire CEPHALON FRANCE

Phloroglucinol / Triméthylphloroglucinol

Code ATC : A03AX12 (AUTRES MÉDICAMENTS POUR LES TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX)

Date de l'AMM :

SPASFON, comprimé enrobé :

AMM initiale 09/07/1974, validée le 01/12/1993, dernier rectificatif le 14/08/2007

SPASFON, suppositoire :

AMM initiale 02/07/1973, validée le 01/12/1993, dernier rectificatif le 29/10/1999

SPASFON, solution injectable en ampoule :

AMM initiale 06/02/1974, validée le 01/12/1993, dernier rectificatif le 16/01/2001

SPASFON LYOC

AMM initiale 12/05/1975, validée le 12/02/1992, dernier rectificatif le 16/01/2006

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.

Les indications « *Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires, traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires : coliques néphrétiques, traitement symptomatique des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie* » ne sont pas concernées par la réévaluation du SMR du présent avis.

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Phloroglucinol / Triméthylphloroglucinol

1.2. Indications

Comprimé et suppositoire :

« Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.

Traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires : coliques néphrétiques.

Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie.

Traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse en association au repos ».

Solution injectable :

« Traitement symptomatique des douleurs aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.

Traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires : coliques néphrétiques.*

Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës en gynécologie ».*

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
A03AX	autres médicaments pour les troubles fonctionnels intestinaux
A03AX12	phloroglucinol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les antispasmodiques appartenant à la classe des musculotropes sont présentés en ANNEXE 1 (rappel du SMR de ces produits).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

3. RAPPEL DU PRECEDENT AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Rappel de l'avis du 6 février 2008 (renouvellement d'inscription) :

Dans l'indication « traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif », le service médical rendu par cette spécialité a été qualifié de modéré.

Cet avis reposait sur l'étude 1100 :

il s'agissait d'une étude de phase IV contrôlée *versus* placebo randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité de SPASFON sur la douleur abdominale chez des patients ayant des troubles fonctionnels digestifs selon les critères de Rome II¹.

La poussée douloureuse était définie par un score basal à l'EVA entre 40 et 80 mm². La douleur était évaluée à J0 et J7 par le patient à l'aide de l'échelle EVA en présence de l'investigateur.

Le critère principal de jugement était la comparaison de la variation d'intensité de la douleur des dernières 24h entre J0 et J7.

L'analyse ITT portait sur 300 patients (149 dans le groupe placebo, 151 dans le groupe SPASFON).

L'âge moyen des patients était de 47 ans dans les deux groupes. L'ancienneté des symptômes était en moyenne de 3,6±2,4 ans dans le groupe placebo et 4±3,1 ans dans le groupe SPASFON.

A l'inclusion (J0), le score moyen a été de 62,0±9,0 dans le groupe SPASFON et de 61,8±8,5 dans le groupe placebo (p=0,918).

A J7, le score moyen observé à l'EVA a été de 25,9±20 dans le groupe SPASFON et de 33,8±23,2 dans le groupe placebo (p=0,004).

La quantité d'effet observée sur le score moyen a été de $\Delta=7,8$, IC95% [2,9 ; 12,7] en faveur du groupe SPASFON sur une échelle EVA de 0 à 100 mm.

Sur le critère principal, la réduction relative moyenne avait été plus importante dans le groupe SPASFON que dans le groupe placebo (57,8% ±31,7 versus 46,3% ±34,7, p=0,003). L'avis mentionnait en conclusion « les résultats de cette étude SPASFON utilisant une méthodologie récente d'évaluation des TFI ont montré une efficacité statistiquement et cliniquement significative dans le traitement symptomatique de la douleur abdominale liée aux TFI par rapport au placebo. Cependant, le bénéfice à long terme n'a pas été démontré ».

¹ Selon les critères de Rome II, les troubles fonctionnels intestinaux sont définis par une gêne ou une douleur abdominale pendant au moins 12 semaines au cours de l'année passée, associée à des troubles du transit en poussée douloureuse aiguë (à deux reprises, au moins deux jours dans la semaine précédent l'inclusion).

² L'échelle EVA mesurait 100 mm. L'origine 0 correspondait à l'absence de douleur et l'extrémité 100 à une douleur extrême.

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Il n'y a pas de nouvelles données depuis le précédent avis. Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle étude d'efficacité. Il n'y a pas eu de donnée *versus* comparateur actif, à savoir les autres antispasmodiques.

4.2. Effet indésirables

Les faits relevés depuis la dernière évaluation sont l'introduction dans le RCP du SPASFON (formes per os et rectale), dans la section « Effets indésirables » : « Manifestations cutanéomuqueuses et allergiques : éruption, rarement urticaire, exceptionnellement oedème de Quincke, hypotension artérielle, choc anaphylactique.»

De ce fait, les données de sécurité d'emploi du SPASFON sont quelque peu modifiées. Le dernier PSUR rapportait 1 840 736 852 journées de traitement, un cas de pancréatite a justifié de placer cet effet indésirable sous surveillance renforcée dans le prochain PSUR.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS, les spécialités de la gamme SPASFON ont fait l'objet de 5,725 millions de prescriptions au cumul mobile de février 2010.

La répartition des prescriptions de la gamme SPASFON est la suivante :

Maladies intestinales infectieuses	38,1 %
Symptômes de l'appareil digestif	18,0 %
Autres maladies de l'intestin	9,1 %
Autres maladies de l'appareil urinaire et lithiases urinaires	9,3 %
Maladies liées à la sphère gynécologique	11,6 %

La posologie moyenne est de 4,2 unités de prise/j et la durée moyenne de traitement de 12,6 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 ces spécialités 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).

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

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

- 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 SPASFON dans cette indication est estimée entre 2 et 4 millions de personnes.

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 et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication « Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif » et à la posologie de l'AMM.

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 syndrom 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.

La Commission de la transparence rappelle que lors de sa dernière évaluation, elle a estimé que le service médical rendu par SPASFON était insuffisant dans :

- le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires

et faible dans :

- le traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires : coliques néphrétiques ;
- Le traitement symptomatique des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie ;
- le traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse en association au repos.

6.4.1 Conditionnements : ils sont adaptés 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**

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

SPECIALITE	DCI	INDICATIONS	SMR	DATE AVIS (TFI)
DEBRIDAT	Trimébutine (maléate)	Traitement symptomatique : - 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. <hr/> <i>- des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires</i>	faible	6 avril 2011
DICETEL	Pinaverium (bromure de)	- Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux <hr/> <i>- Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires</i> <i>- Préparation au lavement baryté</i>	faible	6 avril 2011
METEOSPASMYL	Alvérine citrate / Siméticone	Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme	faible	6 juillet 2011
METEOXANE	Siméthicone / Phloroglucinol hydraté	Traitement d'appoint des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme et diarrhées	faible	6 avril 2011

SPASFON	Phloroglucinol Triméthylphloroglucinol	<p>Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif.</p> <p><i>Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires.</i></p> <p><i>Traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires : coliques néphrétiques.</i></p> <p><i>Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie.</i></p> <p><i>Traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse en association au repos (indication inexistante pour la solution injectable)</i></p>	faible	22 juin 2011
VISCERALGINE	Tiémonium (méthylsulfate)	<p>Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées à des troubles fonctionnels du tube digestif.</p> <p><i>Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées à des troubles fonctionnels des voies biliaires.</i></p> <p><i>Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques et douloureuses des voies urinaires.</i></p> <p><i>Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës en gynécologie.</i></p>	faible	6 avril 2011

**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			Insuffisant*	6 avril 2011
MEBEVERINE EG	mébévérine (chlorhydrate)	- Traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels du tube digestif	Insuffisant*	6 avril 2011
MEVERINE QUALIMED		- <i>Traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels des voies biliaires</i>	Insuffisant*	6 avril 2011
MEBEVERINE TEVA			Insuffisant*	6 avril 2011
MEBEVERINE ZYDUS			Faible	6 avril 2011
SPASMOPRIV			Faible	6 avril 2011

*La Commission de la transparence a connaissance du fait que certaines spécialités à base de mébévérine comportent un excipient à effet notoire qui semble responsable d'effets indésirables graves. Elle considère que ces spécialités ne doivent pas faire l'objet d'une recommandation au remboursement.