



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

06 février 2008

Examen du dossier des spécialités inscrites 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)

SPASFON, comprimé enrobé
B/30 (CIP 309860-8)

SPASFON, suppositoire
B/10 (CIP 309861-4)

SPASFON, solution injectable en ampoule
B/6 (CIP 309858-3)

Laboratoire CEPHALON FRANCE

Phloroglucinol / Triméthylphloroglucinol

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

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

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

A03AX

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les antispasmodiques appartenant à la classe des musculotropes sont les suivants :

SPASFON LYOC (phloroglucinol) et ses génériques

DUSPATALIN (mébévérine) et ses génériques

DICETEL (pinavérium) et ses génériques

DEBRIDAT (trimébutine) et ses génériques

METEOXANE (phloroglucinol / Siméticone)

MTEOSPASMYL (alvérine / Siméticone)

L'antispasmodique ayant une composante musculotrope et anticholinergique est :

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 deux nouvelles études.

Etude 1103 : Etude contrôlée versus placebo randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité de SPASFON dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux gastro-entérites aiguës. *Etude non retenue (hors indication)*

Etude 1100¹ : Etude contrôlée versus placebo randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité de SPASFON dans les TFI définis selon les critères de Rome II qui est présentée ci dessous.

3.1. Efficacité

Données cliniques dans les TFI

Etude 1100

Il s'agit 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 II².

La poussée douloureuse était définie par un score basale à l'EVA entre 40 et 80 mm³. La douleur était évaluée à J0 et J7 par le patient à l'aide de l'échelle EVA en présence de l'investigateur.

Critère principal de jugement :

Comparaison de la variation d'intensité de la douleur des dernières 24h entre J0 et J7.

Parmi les critères secondaires ;

Critères secondaire retenus

- Taux de répondeurs (un patient était défini comme répondeur s'il présentait entre J0 et J7 une diminution d'au moins 50% de l'intensité de la douleur à l'EVA).
- Evaluation quotidienne de l'intensité de la douleur

Résultats

307 patients ont reçu le traitement.

L'analyse ITT porte 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 4.0±3.1 ans dans le groupe SPASFON.

¹ O. CHASSANY & al, Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/ trimethylphloroglucinol – a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Aliment Pharmacol Ther* 2007 25, 1115–1123

² 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).

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

Intensité de la douleur (EVA)	SPASFON	PLACEBO	DELTA (résultat de l'analyse de variance)	IC (95%)	p
Population ITT (N = 300)	N = 151	N =149	-	-	-
J0 (mm)	62.0 +/- 9.0	61.8 +/- 8.5	-	-	0.918
J7 (mm)	25.9 +/- 20.0	33.8 +/- 23.2	7.8	[2.9 ; 12.7]	0.004
Diminution absolue (mm) J0-J7	36.1 +/- 21.0	28.1 +/- 21.7	8.0	[3.1 ; 12.9]	0.001
Diminution relative (%) J0-J7 /J0	57.8 +/- 31.7	46.3 +/- 34.7	11.5	[4.0 ; 19.1]	0.003

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±20.0 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 a été plus importante dans le groupe SPASFON que dans le groupe placebo (57.8% ±31.7 versus 46.3% ±34.7 , p=0.003).

Sur les critères secondaires retenus,

Il a été observé un pourcentage de patients répondeurs plus important dans le groupe traité (62.3%) que dans le groupe placebo (47.0%).

Sur le soulagement de la douleur, une différence statistiquement significative entre les deux groupes a été observée à partir de J3 et s'est maintenue jusqu'à J7.

Au total, 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.

Données cliniques en urologie (coliques néphrétiques)

Aucune donnée clinique n'est disponible.

Données cliniques en gynécologie (dossier de validation d'AMM – 01/1990)

Une étude contrôlée en double aveugle a comparé au placebo à la posologie de 4 lyophilisats oraux par jour chez 70 patientes ayant une douleur pelvienne liée à une dysménorrhée (20% des cas), à la mise en place d'un dispositif intra-utérin (54 %) ou à des tranchées utérines (26 %).

Les résultats ont montré une différence statistiquement significative sur le critère d'évaluation principal qui était la disparition des douleurs après 3 jours de traitement en faveur du groupe traitement (p < 0.001).

3.2. Tolérance

Selon le RCP,

« Comprimé et suppositoire :

Quelques très rares réactions cutanées allergiques ont été signalées.

Solution injectable :

Des réactions d'allure allergique, exceptionnelles mais parfois sévères, ont été signalées : éruption, urticaire, urticaire anaphylactique (oedème de Quincke), hypotension artérielle pouvant aller jusqu'au choc ».

4. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2006), il a été observé 5,7 millions de prescriptions de SPASFON gamme.

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.

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du service médical rendu

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

Troubles fonctionnels intestinaux

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.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités reste modéré.

Troubles fonctionnels des voies biliaires

Les troubles fonctionnels des voies biliaires correspondent à des épisodes de douleurs sévères épigastriques ou de l'hypochondre droit, sans cause organique. L'évolution de ces troubles est chronique et s'effectue par poussées. Ils associent une anomalie fonctionnelle

de la vidange de la vésicule biliaire et/ou une anomalie fonctionnelle du sphincter d'Oddi. Les troubles fonctionnels des voies biliaires 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.

En l'absence de données cliniques, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités peut être qualifié de mal établi.

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant.

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

Aucune donnée spécifique à cette indication n'a été fournie par le laboratoire.

SPASFON n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients ayant des coliques néphrétiques (Recommandations SFUM 1999).

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités peut être qualifié de mal établi.

Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités, notamment les antalgiques de palier I (AINS, paracétamol). Cependant, les AINS par voie IV (voie d'administration préférentielle) ne sont actuellement pas commercialisés en ville.

Le service médical rendu est faible.

Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie.

Les douleurs gynécologiques d'origine spasmodique sont des symptômes dont l'étiologie peut correspondre à de nombreuses pathologies (dysménorrhées, endométriose...). En règle générale, elles sont sans gravité et n'entraînent pas de dégradation marquée de la qualité de vie.

Aucune recommandation ne préconise l'utilisation d'antispasmodiques lors d'une douleur pelvienne quelque soit son étiologie (dysménorrhées, endométriose, pose de stérilet ...).

Ces spécialités doivent être considérées comme un traitement d'appoint.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est faible.

Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités, notamment les antalgiques de palier I (AINS, paracétamol).

Le service médical rendu est faible.

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

Aucune donnée clinique dans cette indication n'a été fournie par le laboratoire.

Ces spécialités doivent être considérées comme un traitement d'appoint.

En association au repos, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est faible.

Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

Le service médical rendu est 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 vigueur⁴).

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

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^{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.

L'étude CHASSANY 2007, réalisée conformément aux exigences méthodologiques et diagnostiques en vigueur (guideline EMEA⁷, critères de Rome), a montré une supériorité modeste par rapport au placebo de l'ordre de 10 à 15% sur le pourcentage de patient répondeur (un patient était défini comme répondeur s'il présentait entre J0 et J7 une diminution d'au moins 50% de l'intensité de la douleur à l'EVA). Le bénéfice à long terme n'a pas été démontré.

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.

Troubles fonctionnels des voies biliaires

Il n'existe actuellement pas de traitement médical ayant démontré une efficacité clinique dans cette indication. La cholécystectomie est inutile et ne ferait qu'aggraver la symptomatologie.

Aucune recommandation ne fait état de l'utilisation d'antispasmodiques dans la prise en charge des troubles fonctionnels des voies biliaires.

Ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie de prise en charge de ces affections.

Douleurs liées aux coliques néphrétiques

Selon les recommandations en vigueur⁸, le traitement initial de la colique néphrétique est essentiellement médical et principalement antalgique. Il doit être précoce et rapidement efficace.

L'injection intra-veineuse d'un AINS est le traitement de choix de la colique néphrétique.

Les recommandations sont les suivantes :

- Utiliser la voie veineuse comme voie préférentielle de traitement
- En l'absence de contre-indication, prescrire un AINS

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.

⁷ EMEA. Points to consider on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. CPMP/EWP/785/97, March 2003

⁸ Prise en charge des coliques néphrétiques de l'adulte dans les services d'accueil et d'urgences, 8ème conférence de consensus de la société francophone d'urgences médicales, 23 avril 1999

- Prescrire un antalgique morphinique en association avec l'AINS en cas de douleur majeure d'emblée
- En cas de contre-indication à l'AINS et de douleur intense, prescrire en première intention un antalgique morphinique
- Il est possible de prescrire un antalgique non morphinique (Propacétamol) en association avec l'AINS.

Ne pas associer deux AINS.

Cependant, il convient de noter que les AINS par voie IV (voie d'administration préférentielle) ne sont actuellement pas commercialisés en ville. Seuls les AINS par voie IM sont actuellement disponibles.

Douleurs spasmodiques en gynécologie

Aucune recommandation ne préconise l'utilisation d'antispasmodiques lors d'une douleur pelvienne quelque soit son étiologie (dysménorrhées, endométriose,...)^{9,10}. Le traitement symptomatique repose sur l'utilisation d'antalgique de palier I. Les antispasmodiques représentent un traitement pharmacologique d'appoint dans la prise en charge des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie.

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

Lors de contractions survenant au cours de la grossesse, le traitement de première intention est la mise au repos. En cas de menace d'accouchement prématuré, aucune recommandation ne fait état des antispasmodiques dans la prise en charge du travail prématuré. La tocolyse ne fait pas appel aux antispasmodiques mais au salbutamol qui permet de réduire voire inhiber les contractions utérines¹¹.

Les antispasmodiques ne sont pas des traitements physiopathologiques car ils ne corrigent ni l'excès de prostaglandines, ni ses conséquences systémiques. En revanche, par leur effet pharmacologique sur le muscle lisse, ils pourraient être susceptibles d'atténuer l'hypercontractilité utérine¹¹.

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 les indications de l'AMM excepté pour le *traitement symptomatique des douleurs aiguës liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires*.

5.3.1 Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

5.3.2 Taux de remboursement : 35%

⁹ Graesslin O, Dedecker F., Gabriel R., et al. Dysménorrhées. EMC Gynécologie Obstétrique. 2004 ;1 :55-67

¹⁰ RBP AFSSAPS, Les traitements médicamenteux de l' endométriose génitale (en dehors de l'adénomyose), décembre 2005

¹¹ Prise en charge des complications de la grossesse et de l'accouchement : guide destiné à la sage-femme et au médecin, OMS 2004