

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 septembre 2014

**SPASFON-LYOC 80 mg, lyophilisat oral**

B/10 (CIP : 34009 318 630 1 4)

**SPASFON-LYOC 160 mg, lyophilisat oral**

B/5 (CIP : 34009 416 862 4 5)

**SPASFON, comprimé enrobé**

B/30 (CIP : 34009 309 860 8 0)

**SPASFON, suppositoire**

B/10 (CIP : 34009 309 861 4 1)

**SPASFON, solution injectable**

B/6 ampoules en verre de 4 ml (CIP : 34009 309 858 3 0)

Laboratoires TEVA SANTE

DCI	Lyophilisat oral : phloroglucinol Comprimé enrobé, suppositoire, solution injectable : phloroglucinol /triméthylphloroglucinol
Code ATC (2013)	A03AX12 (médicaments pour les désordres fonctionnels intestinaux)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p><b><u>Formes orales et rectale :</u></b>            « 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. »</p> <p><b><u>Forme injectable :</u></b>            « 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. »</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (nationale)	SPASFON-LYOC 80 mg, lyophilisat oral : 18/02/1992 SPASFON-LYOC 160 mg, lyophilisat oral : 29/04/2011 SPASFON, comprimé enrobé : 01/12/1993 SPASFON, suppositoire : 01/12/1993 SPASFON, solution injectable : 01/12/1993
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet

Classement ATC	2013	
	A	Voies digestives et métabolisme
	A03	Médicaments pour les désordres fonctionnels gastro-intestinaux
	A03A	Médicaments pour les désordres fonctionnels intestinaux
	A03AX	Autres médicaments pour les désordres fonctionnels gastro-intestinaux
	A03AX12	Phloroglucinol

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2007 (JO du 06/02/2009).

Dans ses derniers avis du 22 juin 2011 (réévaluation du SMR) et du 21 septembre 2011 (inscription du lyophilisat oral à 160 mg), la Commission avait estimé que le service médical rendu par SPASFON était :

- **insuffisant** dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires,
- **faible** dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif, 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.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

- Formes orales et rectale :

« 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. »

➤ **Forme injectable :**

« 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. »

## **03.2 Posologie**

*Comprimé enrobé (phloroglucinol hydraté 80 mg, triméthylphloroglucinol 80 mg):*

La posologie recommandée est de 6 comprimés enrobés par 24 heures.

*Solution injectable (phloroglucinol hydraté 40 mg, triméthylphloroglucinol 0,04 mg) :*

Le traitement d'attaque est de 1 à 3 ampoules par 24 heures par voie IV ou IM ; pour le traitement d'entretien : les comprimés ou les suppositoires prendront le relais du traitement d'attaque selon une posologie de 6 comprimés ou 3 suppositoires par 24 heures.

*Suppositoire (phloroglucinol hydraté 150 mg, triméthylphloroglucinol 150 mg):*

La posologie est de 3 suppositoires par 24 heures.

*Lyophilisat (phloroglucinol hydraté 80 mg) :*

*Adulte :*

La posologie usuelle est de 2 lyophilisats oraux, à prendre au moment de la crise, à renouveler en cas de spasmes importants. Les lyophilisats oraux sont à dissoudre dans un verre d'eau ou à laisser fondre sous la langue pour obtenir un effet rapide.

*Enfant :*

1 lyophilisat oral 2 fois par 24 heures, à dissoudre dans un verre d'eau.

*Lyophilisat (phloroglucinol hydraté 160 mg) :*

Réservé à l'adulte.

La posologie usuelle est de 1 lyophilisat oral, à prendre au moment de la crise, à renouveler en cas de spasmes importants en respectant un intervalle minimum de 2 heures entre chaque prise sans dépasser 3 lyophilisats oraux par jour.

Les lyophilisats oraux sont à dissoudre dans un verre d'eau ou à laisser fondre sous la langue pour obtenir un effet rapide.

Ce dosage n'est pas adapté à l'enfant.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les publications suivantes qui n'ont pas été prises en compte car ne correspondant pas à l'AMM ou méthodologiquement critiquables :

- Une étude<sup>1</sup> randomisée, ouverte, monocentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du phloroglucinol (200 mg en IV) versus placebo, en association au piroxicam (20 mg en IM) chez 253 patients (126 dans le groupe phloroglucinol et 127 dans le groupe placebo) avec une colique néphrétique. Le critère principal était le soulagement de la douleur (score EVA) 1 heure après l'administration. Celui-ci a été identique dans les 2 groupes avec 71% dans le groupe phloroglucinol versus 70% dans le groupe placebo (NS). Un traitement de recours par la morphine en IV a été nécessaire de façon similaire dans les 2 groupes. Il est à noter que le piroxicam sous forme injectable n'a pas l'indication dans le traitement de la colique néphrétique et que la posologie de phloroglucinol utilisée dans cette étude est supérieure à celle de l'AMM.
- Une étude<sup>2</sup> rétrospective du risque tératogène à partir d'une base de données de l'assurance maladie de Haute-Garonne (EFEMERIS) a comparé 5532 nouveau-nés exposés au phloroglucinol pendant l'organogénèse à 35 223 témoins non exposés entre 2004 et 2008. Le taux de malformation observé était de 2,5% (n=126) dans le groupe exposé au phloroglucinol versus 2,3% (n=804) dans le groupe non exposé (OR=1,1 [0,9 ; 1,3]).
- Une étude<sup>3</sup> portant sur la prise en charge de la colique néphrétique chez 43 femmes enceintes entre 1999 et 2003.
- Un article<sup>4</sup> rédigé en chinois correspondant à une étude ouverte, randomisée de l'efficacité du phloroglucinol IV versus un comparateur non identifié dans le contexte d'une endoscopie œsophagienne interventionnelle.
- Un résumé<sup>5</sup> d'une étude d'efficacité du phloroglucinol versus placebo dans le syndrome de l'intestin irritable.
- Une étude<sup>6</sup> ouverte, randomisée dont l'objectif était de comparer l'efficacité de la tamsulosine et de la doxazosine dans la lithotripsie des calculs rénaux. Un groupe a reçu du phloroglucinol (80 mg en comprimé 3 fois par jour), un groupe a reçu le phloroglucinol associé à 0,4 mg de tamsulosine et un groupe a reçu le phloroglucinol associé à de la doxazocine.
- Une étude<sup>7</sup> ouverte, randomisée de comparaison de l'efficacité antalgique du phloroglucinol versus placebo chez 116 femmes dans le contexte d'un avortement au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de différence sur l'intensité de la douleur à la fin de l'intervention et 30 minutes après la fin mesurée sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm.

<sup>1</sup> Boubaker H, Boukef R, Claessens YE et al. Phloroglucinol as an adjuvant analgesic to treat renal colic. Am J Emerg Med. 2010 ;28:720-3..

<sup>2</sup> Lacroix I, Hurault-Delarue C, Kessler S et al. First epidemiologic data about phloroglucinol exposure during first trimester of pregnancy. Gynecol Obstet Fertil. 2011;39:694-7. Epub 2011 Aug 19.

<sup>3</sup> Guichard G, Fromajoux C, Cellarier D et al. Prise en charge de la colique néphrétique chez la femme enceinte : à propos de 48 cas. Progrès en urologie 2008 ;18, 29-34.

<sup>4</sup> Chen NJ, Cheng B, Lia JZ et al. Clinical application of phloroglucinol in special endoscopic treatment for esophageal diseases. Clinical practice. 2011 ;19 ; 1834-38.

<sup>5</sup> Cha BK, Choi CH, Kim BJ et al. The Effect of Phloroglucinol in Diarrhea-Dominant Irritable Bowel Syndrome: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. AGA Abstract. 2011; S-611.

<sup>6</sup> Zaytoun OM, Yakoubi R, Zahran AR et al. Tamsulosin and doxazosin as adjunctive therapy following shock-wave lithotripsy of renal calculi: randomized controlled trial. Urol Res. 2012; 40:327-32.

<sup>7</sup> Zhuang Y, Zhu X, Huang LL. The effect of phloroglucinol on pain in first-trimester surgical abortion: a double-blind randomized controlled study. Contraception. 2010;81:157-60.

## 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 19 septembre 2006 au 18 septembre 2009 et du 19 septembre 2009 au 18 juin 2011) qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques effets indésirables, mises et garde et précautions d'emploi ou contre-indications n'a été réalisée.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Printemps 2014), le nombre de prescriptions et les principaux motifs de prescriptions sont les suivants :

	Nombre de prescriptions
<b>SPASFON Comprimé enrobé</b>	<b>3 255 804</b>
dont :	
<i>Gastroentérites et colites d'origine infectieuse, autres et non précisées</i>	846 600
<i>Douleurs abdominales, autres et non précisées</i>	476 445
<i>Infection des voies urinaires, siège non précisé</i>	153 555
<i>Cystite, sans précision</i>	164 152
<i>Colique néphrétique, sans précision</i>	111 600
<i>Maladie de l'intestin, sans précision</i>	115 056
<b>SPASFON Lyophilisat oral (tous dosages)</b>	<b>2 807 203</b>
dont :	
<i>Gastroentérites et colites d'origine infectieuse, autres et non précisées</i>	1 072 400
<i>Douleurs abdominales, autres et non précisées</i>	461 784
<i>Maladie de l'intestin, sans précision</i>	91 534
<i>Infection des voies urinaires, siège non précisé</i>	80 525
<i>Cystite, sans précision</i>	62 644
<i>Constipation</i>	60 718
<i>Colite d'origine indéterminée</i>	52 859
<i>Colique néphrétique, sans précision</i>	48 079
<i>Surveillance d'un dispositif contraceptif (intra-utérin)</i>	47 973
<b>SPASFON Solution injectable</b>	<b>32 049</b>
dont :	
<i>Colique néphrétique, sans précision</i>	9 827
<i>Douleurs abdominales, autres et non précisées</i>	5 236
<i>Autres maladies non précisées du foie</i>	3 618
<i>Diverticulose de l'intestin, (siège non précisé, sans perforation ni abcès)</i>	2 420
<i>Gastroentérites et colites d'origine infectieuse, autres et non précisées</i>	2 137
<i>Autres affections précisées de la vessie</i>	2 137
<b>SPASFON Suppositoire</b>	<b>38 602</b>
dont :	
<i>Surveillance d'un dispositif contraceptif (intra-utérin)</i>	12 113
<i>Conseils et avis généraux concernant la contraception</i>	6 616
<i>Surveillance d'une grossesse normale, sans précision</i>	2 869

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées ont été prises en compte. Depuis les dernières évaluations par la Commission (22 juin 2011 et 21 septembre 2011), la place des spécialités SPASFON dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée :

- Douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif<sup>8,9,10,11</sup> :

La stratégie thérapeutique vise à soulager le symptôme prédominant (constipation, diarrhée ou douleur). En premier lieu, le traitement des troubles fonctionnels intestinaux (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. 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 1<sup>ère</sup> intention pour la médecine de premier recours, notamment quand la douleur abdominale et les ballonnements sont les symptômes prédominants.**

- Douleurs liées aux 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.**

- Manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires: coliques néphrétiques<sup>12</sup> :

L'administration IV d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) est le traitement de choix de la colique néphrétique. Un antalgique morphinique peut être administré en 1<sup>ère</sup> intention en cas de contre-indication aux AINS et de douleur intense. Le paracétamol, est une alternative possible mais doit être réservé lorsque ni les AINS, ni les morphiniques ne peuvent être administrés (insuffisance rénale très sévère, femme enceinte).

- Manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie<sup>13, 14</sup> :

Aucune recommandation ne préconise l'utilisation d'antispasmodiques lors d'une douleur pelvienne quelle que soit son étiologie (dysménorrhées, endométriose,...). 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.

- Contractions au cours de la grossesse en association au repos<sup>15,16</sup> :

En cas 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

<sup>8</sup> Mertz H-R. Irritable bowel syndrome. N Engl J Med 2003 ; 349 : 2136-46.

<sup>9</sup> Spiller RC. Treatment of irritable bowel syndrome. Curr treat options gastroenterol 2003; 6:329-37.

<sup>10</sup> 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; 56:1770-98.

<sup>11</sup> Drossman DA, Guest Editor. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. Gastroenterology 2006;130:1377-90.

<sup>12</sup> El Khebir M, Fougeras O, Le Gall C, et al ; Sous-commission de veille scientifique de la SFMU. 2008 update of the 8th Consensus Development Conference of the Francophone Society of Medical Emergencies of 1999. The treatment of adult renal colic by the emergency services and in emergency rooms. Prog Urol. 2009;19:462-73.

<sup>13</sup> Graesslin O, Dedecker F, Gabriel R, et al. Dysménorrhées. EMC-Gynécologie Obstétrique 2004 ;1: 55-67.

<sup>14</sup> AFSSAPS. Recommandation de bonne pratique. Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale (en dehors de l'adénomyose), décembre 2005.

<sup>15</sup> Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). La menace d'accouchement prématuré à membranes intactes Recommandations pour la pratique clinique. Texte court. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. Tome XXVI publié le 28.11.2002

<sup>16</sup> Prise en charge des complications de la grossesse et de l'accouchement : guide destiné à la sage-femme et au médecin, OMS 2004.

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 utérines. 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 utérine.**

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime que :**

### 05.1 Service Médical Rendu :

#### ➤ Douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif

▀ 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 modeste.

▀ Ces médicaments sont des médicaments de 1<sup>ère</sup> intention.

▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités SPASFON reste faible dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif.**

#### ➤ Douleurs liées aux 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.

▀ Ces spécialités n'ont toujours pas de place dans la stratégie de prise en charge des troubles fonctionnels des voies biliaires.

▀ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique ayant démontré une efficacité clinique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités SPASFON reste insuffisant dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires.**

#### ➤ Manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires: coliques néphrétiques

▀ Les coliques néphrétiques sont les manifestations aiguës très douloureuses consécutives à un obstacle sur les voies urinaires.

- ▶ Aucune donnée clinique pertinente dans cette indication n'a été fournie par le laboratoire. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités peut être qualifié de mal établi.
- ▶ SPASFON n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients ayant des coliques néphrétiques (Recommandations SFUM mises à jour en 2008).
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités, notamment les antalgiques de palier I (AINS, paracétamol).

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités SPASFON reste faible dans le traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires : coliques néphrétiques.**

➤ **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.
- ▶ Ces spécialités doivent être considérées comme un traitement d'appoint.
- ▶ Aucune donnée clinique pertinente dans cette indication n'a été fournie par le laboratoire. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est faible.
- ▶ Aucune recommandation ne préconise l'utilisation d'antispasmodiques lors d'une douleur pelvienne quelle que soit son étiologie (dysménorrhées, endométriose, pose de stérilet ...).
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités, notamment les antalgiques de palier I (AINS, paracétamol).

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités SPASFON reste faible dans le traitement symptomatique des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie.**

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

- ▶ Les contractions au cours de la grossesse peuvent annoncer un accouchement prématuré, source de morbidité et de mortalité fœtale.
- ▶ Ces spécialités doivent être considérées comme un traitement d'appoint.
- ▶ Aucune donnée clinique pertinente sur l'intérêt clinique du phloroglucinol dans cette indication n'a été fournie par le laboratoire. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est faible.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités SPASFON reste faible dans le traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse en association au repos.**

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

▶ **Taux de remboursement proposé : 15%**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.