



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

09 mai 2007

RECTOGESIC 4 mg/g, pommade rectale
B/1 (CIP 376 537-0)

Laboratoire PROSTRAKAN PHARMA SAS

Trinitrate de glycéryle

Liste II

Date de l'AMM : 19/09/2006

Rectificatif d'AMM : 08/12/2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

trinitrate de glycéryle

1.2. Indications thérapeutiques

La pommade rectale Rectogesic 4 mg/g, est indiquée pour soulager les douleurs associées à la fissure anale chronique.

1.3. Posologie

Voie d'administration :

Rectale.

Adultes et personnes âgées :

Pour appliquer la pommade, le doigt peut être recouvert d'un doigtier ou d'un film plastique. Les doigtiers s'achètent dans les pharmacies ou les magasins d'appareillage médical alors que les films plastiques se trouvent dans les magasins de produits à usage domestique. Le doigt recouvert est placé le long de la ligne de dosage de 2,5 cm qui est imprimée sur le conditionnement extérieur de Rectogesic. Une quantité de pommade de la longueur de la ligne de dosage est disposée sur le bout du doigt en pressant doucement sur le tube. La quantité de pommade extraite est d'environ 375 mg (1,5 mg de TNG). Le doigt est alors délicatement inséré dans le canal anal, jusqu'à l'articulation phalangienne distale ; le canal anal et son contour sont ainsi recouverts de pommade.

Avec une dose de 4 mg/g de pommade, on obtient 1,5 mg de trinitrate de glycéryle. La dose doit être appliquée toutes les douze heures. Le traitement peut être poursuivi jusqu'à ce que les douleurs disparaissent, pendant au maximum 8 semaines.

Enfants et adolescents :

La pommade rectale Rectogesic ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents en raison du manque de données relatives à la sécurité et à l'efficacité du produit chez les moins de 18 ans.

1.4. Propriétés pharmacodynamiques

La principale action pharmacologique du trinitrate de glycéryle est déclenchée par la libération de l'oxyde nitrique. Une relaxation du sphincter anal interne est observée après application de la pommade de TNG par voie intra-anale.

L'hypertonie du sphincter anal interne, non celle du sphincter anal externe, est un facteur favorisant la formation des fissures anales. Le sang circule vers l'anoderme à travers le sphincter anal interne (SAI). Une hypertonie du SAI peut, de ce fait, entraîner une diminution du débit sanguin et causer une ischémie dans cette région.

La distension du rectum entraîne un réflexe inhibiteur ano-rectal et la relaxation du sphincter anal interne. Les nerfs médiateurs responsables de ce réflexe se trouvent dans la paroi de l'intestin. La libération du neurotransmetteur NO à partir de ces nerfs joue un rôle significatif dans la physiologie du sphincter anal interne. Tout particulièrement, NO est le médiateur du réflexe inhibiteur ano-rectal chez l'homme, ce qui entraîne la relaxation du SAI.

Le lien entre l'hypertonie du SAI, les spasmes et la présence de la fissure anale est établi. Les patients souffrant d'une fissure anale chronique ont une pression anale moyenne maximale, au repos, significativement supérieure à celle des témoins et, chez les patients souffrant d'une fissure anale chronique, le flux sanguin dans l'anoderme est significativement inférieur à celui des témoins. Chez les patients dont les fissures se sont cicatrisées suite à une sphinctérotomie, une diminution de la pression anale et une amélioration du flux sanguin de l'anoderme ont été observées, ce qui fournit une preuve complémentaire de la nature ischémique de la fissure anale. L'application locale d'un donneur de NO (trinitrate de glycéryle) provoque la relaxation du sphincter anal, ce qui entraîne une diminution de la pression anale et une amélioration du flux sanguin de l'anoderme.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (en cours de validation)

C05A : Agents pour le traitement des hémorroïdes et fissures anales à usage topique
C05AE : Relaxants musculaires
C05AE01 : Trinitrate de glycéryle

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas d'autre spécialité à base de dérivés nitrés dans cette indication.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

néant

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Trois études de phase III contrôlées versus placebo randomisées en double aveugle et en groupes parallèles ont évalué l'efficacité et la tolérance de Rectogesic® pommade rectale, appliquée deux fois par jour, chez 726 patients ayant des douleurs associées aux fissures anales chroniques.

Etude NTG 98-03-01

Etude de phase III contrôlée contre placebo, randomisée en double aveugle chez 304 patients ayant une fissure anale chronique observée à l'examen clinique et ayant une douleur ressentie pendant une période d'au moins 30 jours avant l'inclusion.

L'étude comportait 8 groupes :

- un bras Rectogesic 0,1% (n= 39), deux fois par jour
- un bras Rectogesic 0,1% (n= 37), trois fois par jour

- un bras Rectogesic 0,2% (n= 39), deux fois par jour
- un bras Rectogesic 0,2% (n= 39), trois fois par jour

- un bras Rectogesic 0,4% (n= 38), deux fois par jour
- un bras Rectogesic 0,4% (n= 42), trois fois par jour

- un bras placebo (n= 34), deux fois par jour
- un bras placebo (n= 36), trois fois par jour

Le critère principal de jugement a été la cicatrisation complète de la fissure (ré-épithélialisation complète).

Durée du traitement : 56 jours ou jusqu'à la cicatrisation.

L'administration de traitements concomitants (compléments alimentaires riches en fibres, laxatifs, bains de siège) était autorisée.

Résultats (population ITT = 289 patients) :

La cicatrisation des fissures anales chez les patients traités par la pommade rectale Rectogesic 4 mg/g n'a pas été statistiquement différente de celle obtenue sous placebo ($p=0,62$) quelle que soit la fréquence d'administration.

Etude NTG 00-03-01

Etude de phase III contrôlée contre placebo, randomisée en double aveugle chez 229 patients ayant une fissure anale chronique observée à l'examen clinique et ayant eu une douleur ressentie à l'occasion de 50% des émissions de selles pendant une semaine sur une période d'au moins 30 jours avant l'inclusion.

L'étude comportait 3 groupes :

- un bras Rectogesic 0,2% (n= 73),
- un bras Rectogesic 0,4% (n= 78),
- un bras placebo (n= 78).

Le traitement était administré deux fois par jour.

Le critère principal de jugement a été l'évaluation de l'intensité moyenne quotidienne de la douleur à l'aide d'une échelle EVA¹ sur 56 jours (douleur moyenne ressentie, douleur la plus aiguë, douleur à la défécation).

Un des critères secondaires était le temps de cicatrisation.

Durée du traitement : 56 jours, sans tenir compte du statut de cicatrisation.

L'utilisation de traitements concomitants (laxatifs de lest toutes les 12 heures, bains de siège quotidien si nécessaire) était autorisée.

Résultats : population ITT = 219 patients (bras Rectogesic 0,4% = 74 patients, bras placebo = 75 patients)

Il a été observé une diminution de l'intensité moyenne de la douleur de 17,2 mm dans le groupe Rectogesic 0,4% (valeur à l'inclusion 33,4/100) versus 13,8 mm dans le groupe placebo (valeur à l'inclusion 34/100). Malgré une différence statistiquement significative ($p < 0,0039$), une différence de 3,4 mm sur une échelle de 100 est d'une pertinence clinique discutable.

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative sur :

- l'intensité de la douleur la plus aiguë,
- l'intensité de la douleur à la défécation,
- la cicatrisation.

Etude CP125 03-02-01

Etude de phase III contrôlée contre placebo, randomisée en double aveugle chez 193 patients ayant une fissure anale chronique observée à l'examen clinique et ayant eu une douleur ressentie à l'occasion de 50% des émissions de selles pendant une semaine sur une période d'au moins 30 jours avant l'inclusion.

L'étude comportait 2 groupes :

- un bras Rectogesic 0,4% (n= 93),
- un bras placebo (n= 100).

Le traitement était administré deux fois par jour.

Le critère principal de jugement a été l'évaluation du taux de variation de l'intensité quotidienne moyenne de la douleur (à l'échelle EVA) pendant 21 jours de traitement.

Durée de suivi de l'étude : 56 jours.

L'administration de traitements concomitants (compléments alimentaires riches en fibres, laxatifs) était autorisée qu'avant l'inclusion. Par ailleurs, un bain de siège quotidien était autorisé. Les patients pouvaient également prendre du paracétamol (650 à 1000 mg) en cas de survenue de céphalées (8 doses maximum pendant les 21 premiers jours).

Résultats : population ITT = 187 patients (bras Rectogesic = 89 patients, bras placebo = 98 patients)

L'utilisation de paracétamol a été plus importante dans le groupe traité (40,4%) que dans le groupe placebo (26,5%) en raison de la survenue plus fréquente d'événements indésirables à type de céphalées.

Sur 21 jours de traitement, il a été observé une diminution du score moyen de la douleur de 28,1 mm dans le groupe Rectogesic 0,4% (valeur à l'inclusion 55/100) versus 24,9 mm dans le groupe placebo (valeur à l'inclusion 54,1/100). Malgré une différence statistiquement

¹ L'intensité de la douleur a été mesurée quotidiennement sur une échelle visuelle analogique d'une longueur de 100 mm avec les mentions « aucune douleur » pour la valeur 0 mm et « la plus sévère douleur imaginable » pour la valeur 100 mm.

significative ($p < 0,0489$), une différence de 3,2 mm sur une échelle de 100 est d'une pertinence clinique discutable

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative pour l'intensité de la douleur à la défécation pendant les 21 jours de traitement ($p < 0,072$). En revanche, la différence a été statistiquement significative pendant 56 jours de traitement ($p < 0,031$).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes pour la cicatrisation ($p = 0,42$).

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Chez les patients traités par Rectogesic, l'effet indésirable le plus fréquemment lié au traitement a été une céphalée, observée dans 57 % des cas.

Dans les essais cliniques de Phase III avec la pommade rectale Rectogesic 4 mg/g, la fréquence des céphalées a été d'intensité légère (18 %), modérée (25 %) et intense (20 %). Ces céphalées ont conduit à une sortie prématurée des études de 7,8% des sujets traités par Rectogesic contre 0,8% des sujets dans le groupe placebo.

Les patients ayant des antécédents de migraine ou de céphalées chroniques ont présenté un risque plus élevé de développer des céphalées pendant le traitement. Les céphalées ont été observées après chaque dose quotidienne, particulièrement avec les concentrations plus élevées. Elles ont pu être traitées par des analgésiques non opioïdes, type paracétamol, et, en général, ont disparu après l'arrêt du traitement.

Des épisodes transitoires de sensations de vertiges, parfois liés à des variations de la pression artérielle, peuvent également survenir. L'hypotension est peu fréquente mais, chez certains patients, elle peut être suffisamment grave pour justifier l'arrêt du traitement. Une syncope, une aggravation de l'angor, une hypertension de rebond ont été rapportés mais sont peu fréquents. Les réactions allergiques au trinitrate de glycéryle sont peu fréquentes et la plupart de celles rapportées étaient des cas d'eczéma de contact ou des éruptions médicamenteuses se produisant chez des patients recevant le trinitrate de glycéryle sous forme de pommade ou de patchs. Quelques cas de réelles réactions anaphylactoïdes ont été rapportés, et il est probable que ces réactions se manifestent chez des patients recevant le trinitrate de glycéryle par différentes voies d'administration. Dans de très rares cas, des doses habituelles de nitrates organiques ont causé une méthémoglobinémie chez des patients sans pathologie apparente. De rares cas de bouffées de chaleur ont été observés en tant que réaction indésirable avec d'autres produits contenant du trinitrate de glycéryle.

3.3. Conclusion

Les résultats obtenus avec Rectogesic 4 mg/g ont montré une réduction statistiquement significative par rapport au placebo de l'intensité quotidienne moyenne de la douleur associée à la fissure anale chronique (réduction de 3 à 4 mm de plus que le placebo sur une EVA de 0 à 100 mm). Cependant, cette différence a une pertinence clinique discutable.

En revanche, la cicatrisation des fissures anales chez les patients traités par Rectogesic 4 mg/g n'a pas été statistiquement différente de celle obtenue sous placebo.

En termes de tolérance, la survenue de céphalée a été significativement plus fréquente par rapport au placebo amenant à une augmentation des arrêts de traitement. Ces effets indésirables dose-dépendants sont connus des produits à base de dérivés nitrés et régressent à l'arrêt du traitement. Le RCP précise qu'en raison des effets indésirables prévisibles, une évaluation du rapport bénéfice/risque au cas par cas doit être soigneusement effectuée.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La fissure anale chronique est une affection sans caractère habituel de gravité, mais qui entraîne des douleurs intenses pouvant être invalidantes et 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 de cette spécialité dans cette indication est moyen.

Il s'agit d'un traitement de deuxième intention après les mesures hygiéno diététiques.

Il existe une alternative non médicamenteuse, la chirurgie.

Intérêt de santé publique :

L'épidémiologie de la fissure anale chronique étant peu documentée, le fardeau de santé publique représenté par cette affection est difficilement quantifiable.

L'amélioration de la prise en charge de la douleur associée à la fissure anale chronique de l'adulte correspond à un besoin thérapeutique, mais ne constitue pas un besoin de santé publique prioritaire.

Les données disponibles ne permettent pas d'apprécier l'impact de RECTOGESIC sur les récurrences après cicatrisation et sur le recours à la chirurgie.

Compte tenu de la difficulté à apprécier la pertinence clinique de la réduction de l'intensité quotidienne moyenne de la douleur associée à la fissure anale chronique observée dans les études cliniques, par rapport au placebo, l'impact attendu de RECTOGESIC sur l'amélioration de la qualité de vie est difficile à estimer.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour RECTOGESIC.

Le service médical rendu par cette spécialité est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu d'une quantité d'effet extrêmement limitée par rapport au placebo, RECTOGESIC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant des fissures anales chroniques.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Traitement conservateur

Le traitement symptomatique de la douleur associée aux fissures anales chroniques repose sur une régularisation du transit et un ramollissement des selles par des mesures hygiéno diététiques (boissons abondantes, alimentation riche en fibres). Des bains de siège chauds peuvent être proposés pour soulager les patients. En cas d'échec, un traitement à base de topiques locaux (dérivés nitrés, diltiazem, toxine botulique) peut être proposé pour diminuer l'intensité de la douleur². Cependant, en France, seul le trinitrate de glycéryle a obtenu l'AMM. Il a montré une efficacité minime sur l'intensité de la douleur mais aucun effet sur la cicatrisation.

Traitement chirurgical

La chirurgie peut être proposée en dernière ligne. Le traitement chirurgical de référence de la fissure anale chronique est la sphinctérectomie latérale interne dont l'objectif est de diminuer l'hypertonie du sphincter. Elle permet une cicatrisation chez 90% des patients à 5 semaines.

² Jonas M, Scholefield J. Anal fissure (chronic), Clin Evid 2005 ;13 :458-465

Cependant, des complications à type de troubles de la continence anale (émission de gaz et/ou suintement), d'intensité variable, sont observées chez un tiers des patients³.

4.4. Population cible

La population cible correspond aux patients adultes ayant une fissure anale chronique dont la définition tient compte soit de l'aspect macroscopique de la fissure (creusante, mettant à nu les fibres du sphincter interne avec une coloration blanchâtre et existence d'éléments de fibrose péri-fissuraire), soit de la durée d'évolution (plus de 6 semaines avec une symptomatologie évocatrice).

Les fissures anales représente le 2^{ème} motif de consultation proctologique (15%) chez l'adulte (après la maladie hémorroïdaire). Il existe un pic de fréquence vers 40 ans. La prévalence et l'incidence de la fissure anale chronique en France ne sont pas connues.

Le Laboratoire a effectué un audit sur le diagnostic et le traitement des fissures anales auprès des prescripteurs américains entre octobre 2005 et septembre 2006. 500 000 patients ont consulté pour fissure anale. La proportion fissure anale aiguë/chronique n'est pas connue. Une prévalence de la fissure anale serait de 0,2%.

En appliquant ce chiffre à la population française adulte, environ 93 000 patients adultes seraient atteints de fissures anales.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à 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 et à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : Adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 35%

³ American Gastroenterological Association, AGA technical review on the diagnosis and care of patients with anal fissure, Gastroenterology 2003 ;124 :235-245