

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 juin 2005

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission réexamine les spécialités :

GINKOR FORT, gélule
B/30 (code CIP : 330 432.1)

GINKOR FORT, poudre pour solution buvable en sachet
B/30 ampoules de 5 ml (code CIP : 339 909.5)

Laboratoires BEAUFOUR IPSEN Pharma

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale (35%) ; Collectivités.

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

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

1. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS

1.1. Principes actifs

Ginkgo biloba extrait standardisé
Heptaminol chlorhydrate
Troxérutine

1.2. Indications remboursables

- Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.
- Traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus...).

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

• Crise hémorroïdaire

La Commission n'a pris en compte que les études comparatives versus placebo ou comparateur actif disposant d'une A.M.M et de méthodologie acceptable, portant sur des critères ayant une pertinence clinique.

Le laboratoire a présenté les résultats de 5 études dont l'objectif a été d'apprécier la disparition ou la réduction des symptômes (en termes d'intensité, de durée et/ou de fréquence) au cours d'une crise hémorroïdaire :

- 2 études ayant comparé GINKOR à un placebo.
- 2 études ayant comparé GINKOR à un autre médicament veinotonique (à base de diosmine ou de troxérutine).

NOTE

Lorsque la durée du traitement a été supérieure à 7 jours, et que la posologie évaluée dans l'étude durant la phase d'entretien n'a pas été validée par l'A.M.M., les résultats ne sont pas présentés. L'AMM actuelle précise que « le traitement doit être de courte durée et si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu ».

Les résultats de l'étude (BAUJAT, 1985, n = 80) où l'effet de 4 comprimés par jour de GINKOR PROCTO sur l'évolution des symptômes d'une crise hémorroïdaire a été comparé à celui obtenu après l'administration de 12 ampoules par jour d'un extrait de Mélilot (ESBERIVEN) durant 3 mois ne sont pas pris en compte par la Commission.

Résultats des études

- Dans les deux études randomisées réalisées en double aveugle et en groupes parallèles (SARLES, 1984 : n = 68) et (GLIKMANAS, 1984 : n = 50), GINKOR PROCTO (en ampoule dans une étude et en comprimé dans l'autre étude) a été comparé à un placebo dans le traitement d'une crise hémorroïdaire.

L'efficacité a été évaluée en termes de résultats globaux (bons, moyens ou nuls) et d'évolution des signes physiques et fonctionnels (absence, modéré, important). GINKOR PROCTO a été prescrit à une posologie de 4 ampoules ou 3 comprimés par jour durant 3 jours puis de 3 ampoules ou 2 comprimés par jour durant les 3 jours suivants (posologie d'attaque).

Après 7 jours de traitement, davantage de patients ont été améliorés dans le groupe GINKOR (65,5% de résultats jugés « bons ») que dans le groupe placebo (24%) $p < 0,05$ selon une analyse per protocole. L'évolution des signes physiques et fonctionnels a été meilleure dans le groupe GINKOR PROCTO.

Les patients inclus dans ces études ont pu présenter des stades de gravité différents. Le nombre de patients inclus est faible. Les critères de jugement sont multiples. Les résultats en intention de traiter n'ont pas été communiqués. La pertinence clinique de ces résultats est donc discutable.

- Dans une étude randomisée réalisée en double aveugle et en groupes parallèles (DENIS, 1984 : n = 60), l'effet du traitement par 4 ampoules par jour pendant 3 jours, puis 3 ampoules par jour les 3 jours suivants de GINKOR PROCTO a été comparé à celui de 12 comprimés à 150 mg de diosmine par jour durant 3 jours puis de 8 comprimés de 150 mg de diosmine par jour les 3 jours suivants (DAFLON). L'évaluation de l'efficacité a porté sur l'évolution des signes fonctionnels et physiques liés à une crise hémorroïdaire datant de moins de 3 jours. Les soins d'hygiène et les régulateurs du transit intestinal étaient autorisés durant l'étude.

A l'issue d'une période de traitement de 7 jours, un effet antalgique a été observé chez 48 % des patients recevant GINKOR PROCTO contre 42 % des patients recevant de la diosmine 150 mg (pas de différence significative). L'effet antalgique a été plus marqué dans le groupe GINKOR PROCTO (score de 6,8 à 2,7) que dans le groupe DAFLON 150 (score de 6 à 3,4), $p < 0,01$. Pour les autres signes fonctionnels et physiques, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes de traitement.

Les patients inclus dans cette étude ont pu présenter des stades de gravité différents. Le nombre de patients inclus est limité (30 par groupe). Les résultats en intention de traiter n'ont pas été communiqués. La durée de l'étude (protocole) a été de 90 jours. La méthodologie de cette étude ne permet pas de conclure que les deux médicaments ont une efficacité comparable (pas de borne d'équivalence définie) à 7 jours. L'étude n'a pas comporté de bras placebo contrôle.

Une supériorité de GINKOR PROCTO a été mise en évidence sur la réduction de la douleur. La multiplicité des critères de jugement peut biaiser ce résultat, d'autant que pour les autres critères, aucune différence n'a été mise en évidence. Les résultats à 90 jours ne sont pas pris en compte (durée hors AMM).

- Dans une étude randomisée en groupes parallèles réalisée en ouvert, (BERNADES, 1992 : n = 110, publié dans la revue Médecine et Chirurgie Digestives), l'effet du traitement par 4 comprimés par jour pendant 7 jours de GINKOR PROCTO a été comparé à celui de 1 sachet par jour pendant 7 jours de troxérutine (3 500 mg : ?). L'évaluation de l'efficacité a porté sur l'évolution des signes fonctionnels (douleur sur une échelle de 4 points, présence ou absence de rectorragie) et physiques liés à la crise hémorroïdaire et sur une évaluation qualitative globale par le médecin et par le patient après 7 jours de traitement.

A l'issue d'une période de traitement de 7 jours, il n'a pas été observé de différence entre les deux traitements pour les différents critères de jugement.

Notes

- Les patients inclus dans cette étude ont pu présenter des stades de gravité différents
- On ne sait pas si d'autre(s) traitement(s) étai(en)t autorisé(s) au cours de cette étude.
- Cette étude ne permet pas de conclure que les deux médicaments ont une efficacité comparable (pas de borne d'équivalence définie). L'étude n'a pas comporté de bras placebo contrôle.

• Insuffisance veineuse chronique

La Commission n'a pris en compte que les études comparatives versus placebo ou comparateur actif disposant d'une AMM et de méthodologie acceptable, portant sur des critères ayant une pertinence clinique.

Trois études ont été présentées par le laboratoire pour la spécialité GINKOR FORT :

Etude ZUCCARELLI (F. ZUCCARELLI, Phlébologie 1996 .49 N°1)

Etude randomisée, en double aveugle contre placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance de GINKOR chez 69 patientes ayant :

- des signes pouvant être en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs avec ou sans varices, avec ou sans maladie post-phlébitique.
- un syndrome douloureux prémenstruel et/ou des hémorroïdes.
- éventuellement des bas de contention étaient admises à l'inclusion.

Compte tenu de l'hétérogénéité de la population incluse, de la multiplicité des symptômes évalués sur un nombre limité de patients (35 par groupe), les résultats de cette étude ne peuvent être retenus.

Etude NATALI (Act. Méd. Int. – Angiologie 1989 ; 6 (102) : 3-7)

Etude de phase III, randomisée en double aveugle versus placebo ayant évalué l'efficacité et la tolérance de GINKOR FORT chez 80 patients ayant :

- des signes pouvant être en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs avec ou sans varices, avec ou sans maladie post-phlébitique.
- un syndrome douloureux prémenstruel et/ou des hémorroïdes.

- éventuellement des bas de contention étaient admises à l'inclusion.

Compte tenu de l'hétérogénéité de la population incluse, de la multiplicité des symptômes évalués sur un nombre limité de patients (40 par groupe), les résultats de cette étude ne peuvent être retenus.

Etude LAGNEAU (non publiée)

Etude de phase III, randomisée en double aveugle versus placebo ayant évalué l'efficacité et la tolérance de GINKOR FORT chez 60 patients présentant des troubles fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs.

La posologie a été de 4 ampoules par jour le premier mois et 2 ampoules par jour les 2 mois suivants. La durée du traitement a été de 3 mois à raison de 20 jours par mois.

Le critère principal était un critère composite qui regroupe :

- un score fonctionnel : douleur, lourdeur, crampes, fatigabilité et démangeaisons
- un score physique : œdème vespéral, dilatation du réseau veineux, modification des téguments et atteintes trophiques.

Les évaluations cliniques ont été faites à 8, 20, 30, 50, 60 et 80 jours après le début du traitement.

Résultats :

L'évaluation globale regroupant les deux scores a été effectuée sur une échelle qualitatif s'échelonnant comme suit : négatif, mauvais, moyen, bon et très bon.

Résultats globaux :

	GINKOR FORT	PLACEBO
TRES BONS	1 (3,3 %)	—
BONS	20 (66,7 %)	1 (3,7 %)
MOYENS	8 (26,7 %)	5 (18,5 %)
MAUVAIS	1 (3,3 %)	12 (44,5 %)
NEGATIFS	0	9 (33,3 %)

Les échelles quantifiant la lourdeur et la douleur des jambes n'ont pas été fournies. La multiplicité des critères de jugement, les évaluations répétées (non maîtrise de la valeur du risque d'erreur alpha) ne permettent pas de conclure sur les résultats observés dans cette étude.

2.2. Effets indésirables

Globalement, la tolérance est bonne.

Selon le RCP, une surveillance étroite de la pression artérielle en début de traitement est justifiée chez les sujets présentant une hypertension artérielle sévère, en raison de la présence d'heptaminol.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Crise hémorroï daire

3.1.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

La maladie hémorroï daire est une pathologie généralement chronique qui évolue par poussées sous forme de crises hémorroï daires, dont la symptomatologie diffère selon qu'elles touchent les hémorroï des internes ou externes.

Les manifestations habituelles sont des rectorragies sans caractère de gravité et le prolapsus. Des douleurs anales (d'intensité généralement modérée) peuvent aussi être associées.

Dans les formes sévères de la maladie, les hémorroï des sont le siège d'un prolapsus thrombosé et nécrotique, avec des douleurs pouvant devenir intenses.

A un stade peu avancé de la maladie, la crise hémorroï daire ne présente pas de caractère habituel de gravité et son évolution est spontanément régressive en quelques jours (notamment pour les saignements et les douleurs lorsqu'elles sont présentes). Néanmoins, cette affection, de par ses symptômes et sa fréquence, peut entraîner une dégradation de la qualité de vie des patients.

3.1.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

GINKOR FORT a été supérieur au placebo sur certains symptômes pouvant être liés à la survenue d'une crise hémorroï daire aiguë dans 2 études contre placebo. L'effet sur la douleur n'a pas été apprécié en comparaison à un antalgique à l'aide d'une échelle visuelle analogique.

Aucune étude n'a montré que l'extrait de Ginkgo biloba était efficace sur le prolapsus.

Les données présentées n'ont pas permis d'apprécier la quantité d'effet sur ces trois symptômes.

L'efficacité de cette spécialité est mal établie.

Selon le RCP, le profil de tolérance apparaît bon chez la majorité des patients.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans le traitement à court terme des signes fonctionnels liés à la crise hémorroï daire aiguë est mal établi.

3.1.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des hémorroïdes peut faire appel à une combinaison de trois types de traitement : médical, instrumental et chirurgical qui peuvent être associés, mais souvent se succèdent. Par ailleurs, une hygiène locale sans excès et des activités physiques permettant de lutter contre la sédentarité sont recommandés.

Le traitement médical a pour objectif la disparition ou la réduction des symptômes (en termes d'intensité, de durée et/ou de fréquence). Il peut être décidé, en accord avec le patient, de ne pas traiter des symptômes qu'il considère comme négligeables.

Il doit être proposé en première intention, devant des hémorroïdes internes dont les symptômes sont des rectorragies isolées.

L'évaluation des veinotoniques repose sur un nombre très limité d'études contrôlées. Elles ont porté sur des effectifs de taille réduite et leurs critères de jugement ont été, en général, multiples. Un biais de publication ne peut être exclu.

Le traitement doit être de courte durée. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être réévalué.

Lorsque des données - études cliniques contrôlées - sont disponibles (ce qui est notamment le cas pour la diosmine), la quantité d'effet est difficile à apprécier, en particulier pour le soulagement des douleurs liées à la survenue d'une crise hémorroïdaire. On ne dispose pas d'étude randomisée ayant comparé l'efficacité antalgique des veinotoniques à celle d'un antalgique périphérique ou d'un AINS. Par ailleurs, « l'utilisation des veinotoniques n'est pas justifiée au long cours (grade B). De même, on ne dispose pas d'étude validant l'emploi des veinotoniques dans le traitement de la thrombose hémorroïdaire externe (accord professionnel). L'administration d'un veinotonique ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales »¹.

Le seul traitement médical justifié au long cours est la correction des troubles du transit. Un traitement instrumental ou chirurgical pourra être associé, notamment en cas d'échec de cette première étape.

Les alternatives médicamenteuses aux veinotoniques sont les modificateurs du transit, les antalgiques périphériques, les anti-inflammatoires et les corticoïdes.

La prescription d'un mucilage et/ou l'augmentation de la ration quotidienne en fibres alimentaires est conseillée pour le traitement à moyen terme des symptômes de la maladie hémorroïdaire interne (essentiellement la douleur et les saignements) (grade A) et pour leur prévention (grade C). Aucune donnée ne permet de préciser la durée et l'intérêt d'une association de différents laxatifs.

Pour les hémorroïdes internes et externes, il est recommandé de prendre en charge les troubles du transit s'exprimant par une diarrhée ou une constipation (accord professionnel).

1 Cf. Recommandations pour la pratique clinique sur le traitement des hémorroïdes. Société Nationale Française de Colo-Proctologie, 2001. Recommandations pour la pratique clinique ayant obtenu le label méthodologique de l'ANAES.

Les antalgiques périphériques sont efficaces sur les douleurs de la thrombose hémorroïdaire externe et interne (avis d'experts).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont efficaces sur les douleurs de la thrombose hémorroïdaire interne ou externe. Ils peuvent être prescrits en association à des laxatifs (mucilages, osmotiques, lubrifiants). La prise d'aspirine est déconseillée en cas de manifestations hémorroïdaires (douleurs, prolapsus, saignement) (accord professionnel).

On ne dispose pas de données sur l'utilisation des corticoïdes par voie générale. Ils sont efficaces sur les douleurs de la thrombose hémorroïdaire interne ou externe. Ils sont parfois prescrits en association à des laxatifs (mucilages, osmotiques, lubrifiants) (accord professionnel).

L'utilisation des topiques locaux au cours de la maladie hémorroïdaire externe ou interne n'est pas validée par les données de la littérature. Ils ne doivent pas être utilisés au long cours, ni à titre préventif.

La place des veinotropes dans la prise en charge de la crise hémorroïdaire est marginale.

3.1.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de l'absence de caractère habituel de gravité des affections visées, d'une efficacité mal établie, et d'une place marginale dans la stratégie thérapeutique, cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique

Conclusion :

Le service médical rendu est insuffisant dans cette indication.

3.2. Insuffisance veineuse chronique

3.2.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

L'insuffisance veineuse chronique (IVC) des membres inférieurs² regroupe les manifestations cliniques (signes fonctionnels et complications cutanées) liées à la stase veineuse induite par toute perturbation du retour veineux des membres inférieurs.

Ses causes les plus connues sont les varices des membres inférieurs et les séquelles de thrombose veineuse des membres inférieurs.

Les manifestations fonctionnelles concernant les jambes ne sont pas systématiquement liées à la présence de varices ou d'une IVC. Il existe des formes asymptomatiques de varices et de TVP sans séquelles³.

² ANDEM 1996

³ Observatoire National des Prescriptions des médicaments, Mars 1999

Les manifestations de l'IVC sont multiples et non spécifiques : lourdeurs, douleurs, fourmillements, impatience, crampes nocturnes, oedèmes, varicosités, complications veineuses et cutanées.

Il s'agit d'une maladie chronique qui affecte plus particulièrement les femmes et qui peut altérer la qualité de vie.

3.2.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

GINKOR FORT a été supérieur au placebo sur certains symptômes en rapport avec une insuffisance veineuse chronique fonctionnelle (2 études).

Les données présentées n'ont pas permis d'apprécier la quantité d'effet sur ces symptômes (jambes lourdes, douleurs, impatience du primo-décubitus). En particulier, l'effet sur la douleur n'a pas été apprécié à l'aide d'une échelle visuelle analogique. Aucune étude n'a comparé cette spécialité à un antalgique. L'efficacité de cette spécialité est mal établie.

Selon le RCP, le profil de tolérance de cette spécialité apparaît bon chez la majorité des patients.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique est mal établi.

3.2.3 Place dans la stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique est fonction des lésions à l'origine de la stase veineuse et de la sévérité que celle-ci engendre. Les moyens thérapeutiques font appel aux consignes d'hygiène de vie destinées à favoriser le retour veineux, à la contention élastique, à la sclérothérapie ainsi qu'aux techniques d'éveinage.

Il existe un consensus pour admettre que la contention est le traitement de base de toute IVC. Elle est également fondamentale en prévention du syndrome post-thrombotique et est fortement recommandée dans les semaines suivant un geste de chirurgie veineuse (Andem 1996).

Certains veinotropes ont démontré une efficacité^{4,5,6} pour diminuer certains symptômes de l'IVC en comparaison à un placebo : lourdeur de jambes, douleur et oedème.

Ces médicaments n'ont pas démontré leur efficacité dans le cadre de la prévention ou du traitement des troubles trophiques d'origine veineuse. Ils ne sont pas non plus indiqués dans le traitement ou la prévention des varicosités et des varices dont la

4 Référence de la Méta-analyse

5 P.Glovicki, J.S.T. Yao. Guidelines of The American Venous Forum Handbook of venous disorders 2001; 31:309-321

6 Task Force. The Management of chronic venous disorders of the leg: an evidence-based report of an international task force. Phlebology 1999; vol 14, suppl.1

prise en charge relève d'une contention adaptée, d'une sclérothérapie, ou d'une chirurgie.

Cependant, «... aucun essai n'a établi que la prescription de ces médicaments différerait la survenue de complications en particulier les troubles trophiques locaux et aucune des études présentées n'a étudié de façon méthodologiquement recevable l'influence des veinotoniques sur la qualité de vie ou l'absentéisme. Il est à noter que les motifs d'utilisation de ces médicaments reposent avant tout sur des plaintes à type de sensation de jambes lourdes ou de gonflements. Or, chez une proportion non négligeable de femmes, ces plaintes ne sont pas liées à une insuffisance veineuse chronique [Biland, Acta Chir Scand 1988 ; Krijnen, Dermatology 1997]. » (Cf Argumentaire de la Commission de la Transparence, 24 novembre 1999) ».

En conclusion, les veinotropes améliorent certains symptômes en rapport avec une insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus). Cet effet symptomatique peut également être obtenu avec à une contention élastique adaptée et à une bonne hygiène de vie.

La place des veinotropes dans la prise en charge de ces troubles est marginale.

3.2.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de l'absence de caractère habituel de gravité des affections visées, d'une efficacité mal établie, et d'une place marginale dans la stratégie thérapeutique, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique

Conclusion :

Le service médical rendu est insuffisant dans cette indication.

3.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu de ces spécialités est insuffisant dans l'ensemble de leurs indications.