



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 avril 2007

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 5 juin 2001 (JO du 15 juin 2001)

TITANOREINE, crème

1 tube de 20 g (CIP: 347 683-2)

1 tube de 40 g (CIP: 347 684-9)

TITANOREINE, suppositoire

B/12 (CIP: 323 007-7)

Laboratoire McNEIL

carraghénates
titane (dioxyde de)
zinc (oxyde de)

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

carraghénates
titane (dioxyde de)
zinc (oxyde de)

1.2. Indications

Traitement symptomatique des douleurs, prurits et sensations congestives au cours des poussées hémorroïdaires et autres affections anales.

1.3. Posologie

Voie rectale

TITANOREINE, crème

1 application matin et soir après chaque selle, sans dépasser 4 applications par jour

TITANOREINE, suppositoire

1 à 2 suppositoires par jour

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

TITANOREINE suppositoire

Avis de la Commission du 22 mars 2000 - réévaluation

L'affection concernée par cette spécialité n'engage pas le pronostic vital du patient, n'entraîne pas de complications graves, ni de handicap, ni de dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

Cette spécialité est un médicament d'appoint.

Le service médical rendu est faible.

TITANOREINE crème

Avis de la Commission du 24 janvier 2001 – inscription sécurité sociale et collectivités

Le service médical rendu est faible.

TITANOREINE crème n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux médicaments de comparaison.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

TITANOREINE crème

Aucune donnée n'a été fournie par le laboratoire.

TITANOREINE suppositoire

Le laboratoire a fourni les résultats de 6 études :

- Une étude¹ versus placebo, randomisée en double aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de TITANOREINE, administré à la posologie de 2 suppositoires par jour pendant 7 jours, dans le traitement des poussées hémorroïdaires chez 123 patients (60 dans le groupe TITANOREINE, 63 dans le groupe placebo).

L'évaluation a porté sur des critères cliniques multiples. Les critères principaux de jugement ont été les scores de saignement et de douleur évalués selon une échelle en 4 points (allant de 1 : patient asymptomatique à 4 : saignement important, douleur sévère) à J2 et J7.

La réduction moyenne du score des saignements et de la douleur dans le groupe TITANOREINE a été statistiquement supérieure à celle observée sous placebo.

Mais, la multiplicité des critères de jugement limite la pertinence clinique et l'interprétation des résultats de cette étude, qui ne permet pas de préciser une éventuelle quantité d'effet de TITANOREINE.

TITANOREINE a été globalement bien toléré.

- Une étude observationnelle² réalisée chez 5 384 patients ayant évalué l'efficacité et la tolérance de TITANOREINE suppositoire dans le traitement des hémorroïdes internes (à J2 et J6) après l'administration d'un suppositoire 2 fois par jour pendant 6 jours.

Les résultats de cette étude observationnelle, sans bras comparateur et avec des critères de suivi multiples (rectorragie et inconfort anal), ne peuvent pas être pris en compte par la Commission.

- Une étude³ observationnelle ayant évalué l'efficacité de TITANOREINE versus placebo chez 248 patients atteints d'hémorroïdes internes avant et après hémorroïdectomie.

Un suppositoire a été administré à chaque patient (n=123 dans le groupe TITANOREINE, n=125 dans le groupe placebo) avant l'intervention chirurgicale et jusqu'au 6^{ème} jour en post-opératoire.

Compte tenu du fait que cette évaluation a été réalisée dans une indication hors AMM, les résultats de cette étude ne peuvent pas être pris en compte par la Commission.

- Une étude⁴ ouverte randomisée ayant évalué l'efficacité et la tolérance de TITANOREINE crème à la lidocaïne versus des suppositoires à base de carraghénates chez 252 patients atteints d'hémorroïdes mixtes.

Cette étude ne peut être retenue par la Commission car elle n'a pas évalué strictement TITANOREINE suppositoire.

- Une étude⁵ ouverte randomisée versus placebo ayant évalué l'efficacité de TITANOREINE sur les symptômes post opératoires après traitement chirurgical des hémorroïdes par Procédure pour Prolapsus et Hémorroïdes (PPH) chez 80 patients.

Les critères de jugement ont été multiples (réduction de la douleur, de la lourdeur, du saignement, des oedèmes et des selles).

Compte tenu des insuffisances méthodologiques de cette étude et d'une évaluation dans une indication hors AMM, ses résultats ne peuvent être pris en compte par la Commission.

¹ Jiang Zhuang et al. Double-blind randomized clinical trial in evaluating the efficacy and safety of rectum mucosa protector in the treatment of acute hemorrhoids. Chin J Surg, January 2001, Vol 39, No 1

² Yang Xinqing et al. Analysis of clinical effect and safety of titanoreine to treat hemorrhoids in a multicenter trial over the country. Chinese Journal of Practical Surgery. November 2002, Vol 22, No 11

³ Chen Chaowen. Clinical observation of rectal mucosal protector for post-operational hemorrhoidal patients. Chinese Journal of Practical Surgery. September 2004, Vol 24, No 9

⁴ Yang Xiaodong. Comparison of the efficacy and safety of compound carragenates suppository in the treatment of mixed hemorrhoids. Chin J Gastrointest Surg, May 2005, Vol 8 (3) : 220-222

⁵ Zhong Yunshi et al. Usage of titanoreine after procedure for prolapse and hemorrhoids. Chin J Gastrointest Surg, July 2005, Vol 8 (4) : 319-321

Par ailleurs, la PPH n'est pas l'intervention chirurgicale la plus douloureuse en proctologie ; l'intérêt de cette spécialité après cette intervention n'a pas de justification clinique (avis d'expert).

- Une étude⁶ observationnelle évaluant l'efficacité de TITANOREINE chez 16 patients présentant des selles muqueuses, de la diarrhée ou un ténésme après radiothérapie pelvienne.

Les résultats de cette étude observationnelle, sans bras comparateur, réalisée chez un nombre limité de patients, dans une situation ne relevant pas de l'indication de l'AMM, ne peuvent pas être pris en compte par la Commission.

En conclusion, en l'absence de données cliniques pertinentes et de qualité méthodologique acceptable, l'éventuelle quantité d'effet de TITANOREINE ne peut être appréciée. L'efficacité de cette spécialité n'est donc pas établie pour l'ensemble des affections visées par l'AMM.

4 SERVICE MEDICAL RENDU

4.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

La pathologie hémorroïdaire est une pathologie chronique évoluant par poussées. Les principales manifestations sont les rectorragies. Les patients peuvent aussi avoir une procidence hémorroïdaire ou muco-hémorroïdaire. Les douleurs anales sont généralement de faible intensité, sauf en cas de thrombose.

A un stade peu avancé de la maladie, la poussée hémorroïdaire ne présente pas de caractère habituel de gravité et son évolution est spontanément régressive en quelques jours (notamment pour les saignements et les douleurs). Néanmoins, les symptômes et leur répétition peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie des patients.

Les autres affections visées par l'indication peuvent parfois dégrader la qualité de vie.

4.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Aucune étude clinique pertinente pour l'appréciation de l'efficacité de ces spécialités n'a été présentée par le laboratoire. La Commission n'a donc pas été en mesure d'apprécier l'efficacité de ces spécialités dans leur indication et notamment, leur quantité d'effet.

L'efficacité de ces spécialités n'est pas établie. La tolérance est acceptable.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est mal établi.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Pathologie hémorroïdaire

Le traitement peut faire appel à une combinaison de trois types de traitement : médical, instrumental et chirurgical, qui peuvent être associés, mais souvent se succèdent. Cependant, l'apparition d'hémorroïdes et de leurs complications est favorisée par les troubles du transit, qu'il suffit souvent de traiter ou de supprimer pour guérir le patient. Par ailleurs, une hygiène locale sans excès et des activités physiques permettant de lutter contre la sédentarité sont recommandées.

⁶ Zhong Shiyun et al. Efficacy evaluation of compound carraghenates suppository for acute radiation coloproctitis. Chinese Journal of Practical Surgery September 2005, Vol 25, No 9

Traitement symptomatique au cours des poussées hémorroïdaires

Le traitement médical des hémorroïdes 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.

« Aucune recommandation ne peut être formulée pour les traitements locaux suivants : utilisation du froid, bains de siège, anesthésiques locaux, topiques comportant un prokinétique ou un veinotonique.

Il ne paraît pas opportun d'utiliser les laxatifs locaux dans les périodes symptomatiques de la maladie hémorroïdaire (grade C). Leur effet à long terme et préventif n'est pas documenté ; il en est de même de l'intérêt de les associer (grade C).

Il n'existe pas de donnée dans la littérature validant l'utilisation des topiques locaux au cours de la maladie hémorroïdaire externe ou interne. »⁷.

Aucune recommandation ne préconise l'emploi des spécialités TITANOREINE dans la prise en charge des poussées hémorroïdaires.

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

Les antalgiques périphériques

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

Les anti-inflammatoires

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).

Traitement de fond

Le seul traitement médical justifié au long cours pour éviter la survenue des récives est la correction des troubles du transit.

La prescription d'un mucilage et/ou l'augmentation de la ration quotidienne en fibres alimentaires sont conseillées 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).

Un traitement instrumental ou chirurgical pourra être associé, notamment en cas d'échec de cette première étape.

4.3.2. Autres affections anales

La notion d' « autres affections anales » responsable d'une symptomatologie douloureuse, de prurit ou de sensations congestives est mal définie. Il peut s'agir d'abcès périanal, de fissure anale chronique...

Aucune étude clinique n'est disponible permettant de conclure à une efficacité de ces spécialités dans la prise en charge de ces affections.

⁷ 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.

En résumé, les spécialités TITANOREINE n'ont pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs, prurits et sensations congestives au cours des poussées et crises hémorroïdaires et autres affections anales.

4.4. Recommandations de la commission de la transparence

Le service médical rendu par les spécialités TITANOREINE est insuffisant dans l'indication de l'AMM.

Avis défavorable 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 et aux posologies de l'AMM.