

**Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux,  
en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie, de thérapie  
génique et des maladies métaboliques rares**

**Direction des affaires juridiques et réglementaires**

Réf : CIS 6 681 896 6 / VNL9436

CIS 6 191 362 0 / VNL9435

## DECISION

portant retrait de l'autorisation de mise sur le marché des spécialités :

**PROCTOLOG, crème rectale**

**PROCTOLOG, suppositoire**

### LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L. 5121-9, L. 5121-20, R. 5121-21 et suivants ;

Vu les autorisations de mise sur le marché (AMM), modifiées ;

Vu la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités contenant de la trimébutine associée à la ruscogénine dans l'ensemble de leurs indications thérapeutiques, dont les spécialités précitées, conduite par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;

Vu l'issue de cette réévaluation ayant conclu au retrait des AMM des spécialités contenant de la trimébutine associée à de la ruscogénine administrées par voie rectale, au regard des données d'efficacité et de sécurité disponibles ;

Vu l'avis du groupe de travail sur les médicaments d'hépatogastroentérologie et des maladies métaboliques rares saisi en application des dispositions de l'article R. 5322-14 du code de la santé publique, en date du 17 décembre 2015 ;

Vu l'avis de la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé saisi en application des dispositions de l'article R. 5322-14 du code de la santé publique, en date du 5 avril 2016 ;

Vu la lettre de l'ANSM en date du 11 avril 2017 informant le titulaire des conclusions de la réévaluation précitée et de son intention de procéder en conséquence au retrait des AMM des spécialités susvisées, et l'invitant à présenter ses observations ;

Vu les observations présentées par le titulaire des AMM en date du 11 mai 2017, lesquelles n'apportent pas d'élément susceptible de remettre en cause la décision de retrait envisagée ;

Considérant le principe général de prééminence de la protection de la santé publique énoncé par le second considérant de la directive 2001/83/CE précitée ;

Considérant qu'aux termes des articles L. 5121-9 et R. 5121-47 du code de la santé publique, l'AMM peut être retirée notamment lorsque l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, sa sécurité ou son efficacité n'est pas considérée comme favorable ;

Considérant que les notions de nocivité et d'effet thérapeutique ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque et n'ont de signification relative qu'appréciées en fonction de l'état d'avancement de la science et compte tenu de la destination du médicament ;

Considérant que l'exigence d'une évaluation du rapport bénéfice/risque présenté par un médicament ne vise pas exclusivement l'octroi de l'AMM, mais implique une évaluation continue, et notamment dans le cadre d'une procédure de suspension ou de retrait d'AMM ;

Considérant en l'espèce que les résultats de la réévaluation du rapport bénéfice/risque montrent que celui-ci est désormais défavorable dans les indications : traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, des syndromes fissuraires, en particulier dans la crise hémorroïdaire ;

Considérant en effet que la réévaluation a mis en exergue les principaux éléments suivants, exhaustivement développés dans le courrier précité en date du 11 avril 2017 ;

Considérant tout d'abord, sur le plan de la sécurité :

Il résulte, de l'ensemble des données analysées par l'ANSM, à savoir les données soumises par le titulaire des AMM, les données issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), les données issues de la revue de la littérature ainsi que le rapport présenté au Comité de Coordination de Toxicovigilance daté d'octobre 2011 (« La trimébutine à forte dose peut-elle induire une intoxication grave ? »), un profil d'effets indésirables de la trimébutine seule ou en association avec la ruscogénine, dominé par des effets immunologiques et cutanés.

Les effets concernant une toxicité cutanée ou immunologique représentent 44,6% de l'ensemble des effets indésirables observés dans la base nationale de pharmacovigilance (76 cas graves et 197 cas non graves). Au total, 32 cas ont été rapportés avec l'association trimébutine/ruscogénine (et 241 avec la trimébutine seule).

Parmi les réactions immunologiques issues de la BNPV, ont été rapportés 10 cas de chocs anaphylactoïdes/anaphylactiques (dont 3 avec les spécialités PROCTOLOG), des réactions œdémateuses (œdème de Quincke notamment), de nombreuses réactions urticariennes ainsi que des pathologies immunologiques (telles que péri-artérite noueuse, lupus érythémateux disséminé, érythèmes noueux).

Parmi les réactions cutanées issues de la BNPV, ont été notamment rapportées 20 réactions eczématiformes (dont 11 avec les spécialités PROCTOLOG), des éruptions bulleuses graves (dont des syndromes de Stevens Johnson, et de Lyell), des éruptions érythémateuses, des éruptions maculopapuleuses ou exanthèmes, ainsi que des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Par ailleurs, les données issues de la revue cumulative des effets cutanés et immunologiques survenus avec des spécialités dont PFIZER HOLDING FRANCE est le titulaire de l'AMM colligent un total de 51 cas avec la trimébutine en association avec la ruscogénine. Enfin, la spécialité PROCTOLOG 5,8 g pour 100 g, crème rectale contient des excipients à effet notoire tels que le propylène glycol, l'alcool cetostéarylique et du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle, pouvant être à l'origine d'eczémas mais aussi de réactions immédiates telles que bronchospasme et urticaire.

L'ensemble des données met également en évidence une toxicité cardiaque (en particulier le risque de bradycardie) et neurologique (en particulier les risques de somnolence et de convulsion) lors de l'utilisation de trimébutine à fortes doses.

Considérant ensuite, sur le plan de l'efficacité :

Après examen de l'ensemble des données soumises ainsi que des données issues de la revue de la littérature, il apparaît que les études sur lesquelles le titulaire s'appuie montrent de nombreuses faiblesses méthodologiques (en particulier, elles ont été menées sur de très petits effectifs et/ou en ouvert, ou elles ont été réalisées dans d'autres indications que celle des AMM des spécialités précitées), avec pour conséquence qu'elles ne permettent pas de soutenir les indications thérapeutiques des spécialités contenant l'association trimébutine/ruscogénine.

Les résultats de 5 études ont été cités en vue de supporter l'indication de la trimébutine en association avec la ruscogénine (forme crème et suppositoire) dans le traitement des symptômes douloureux en rapport avec une fissure anale ou une poussée hémorroïdaire. L'étude de Ho (étude randomisée mais non contrôlée) montre que l'administration de la spécialité PROCTOLOG suppositoire n'a pas permis d'améliorer la douleur chez 80 patients ayant subi une cure de prolapsus hémorroïdaire, cette situation ne correspondant pas, en tout état de cause, à l'indication de la spécialité (poussées hémorroïdaires). Concernant les 4 autres études, aucune référence ni aucun élément permettant d'attester d'une publication n'a été fourni, ce qui n'a pas permis de tenir compte des résultats de ces études dans le cadre de la réévaluation précitée.

Par ailleurs, les résultats de 7 autres études ont également été cités en vue de supporter l'indication de la trimébutine en association avec d'autres substances actives (présentées sous forme crème et suppositoire) dans le traitement des symptômes douloureux en rapport avec une fissure anale ou une poussée hémorroïdaire. Il s'agit d'études non publiées (à l'exception de l'étude Lemozy), réalisées en ouvert, et pour lesquelles les informations concernant la méthodologie ne sont pas disponibles. En conséquence, ces résultats n'ont pas été considérés comme contributifs dans le cadre de la réévaluation précitée.

L'ensemble de ces études n'apportent donc pas d'éléments permettant de soutenir l'efficacité de la trimébutine en association avec la ruscogénine (sous la forme de crème ou de suppositoire), dans les indications de l'AMM des spécialités PROCTOLOG ;

Considérant d'une part l'insuffisance de démonstration de l'efficacité de l'association trimébutine/ruscogénine dans les indications thérapeutiques considérées et d'autre part que les données de sécurité disponibles mettent en exergue des risques de toxicité potentiellement grave, notamment sur le plan cutané et immunologique, il apparaît que les effets thérapeutiques dans ces indications ne permettent plus de contrebalancer les risques liés à l'emploi des spécialités PROCTOLOG 5,8 g par g, crème rectale et PROCTOLOG 120 mg, suppositoire ;

Considérant que la sortie de l'arsenal thérapeutique des spécialités PROCTOLOG 5,8 g par g, crème rectale et PROCTOLOG 120 mg, suppositoire, n'est pas de nature à occasionner une perte de chance pour les patients ;

Considérant qu'il y a donc lieu, au vu de l'ensemble de ces éléments de retirer l'AMM des spécialités précitées en application des articles L. 5121-9 et R. 5121-47 du code de la santé publique, une telle mesure étant nécessaire au regard de l'objectif de protection de la santé publique ;

#### **DECIDE :**

##### **ARTICLE 1<sup>er</sup>**

Les autorisations de mise sur le marché octroyées pour les spécialités pharmaceutiques dénommées :

- **PROCTOLOG, crème rectale**
- **PROCTOLOG, suppositoire**

dont le titulaire est : PFIZER HOLDING FRANCE

sont retirées sous toutes leurs présentations à compter du 6 juillet 2017.

##### **ARTICLE 2**

Le titulaire doit prendre toutes dispositions, notamment auprès des détenteurs de stocks, en vue de faire cesser à compter du 6 juillet 2017, la délivrance au public des spécialités précitées.

##### **ARTICLE 3**

Conformément au 3<sup>ème</sup> alinéa de l'article L. 5124-11 du code de la santé publique, l'exportation des spécialités est interdite à compter du 6 juillet 2017.

##### **ARTICLE 4**

La présente décision est notifiée à l'intéressé et sera publiée sur le site internet de l'ANSM.

Fait le 26 JUIN 2017

Dr Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL

Directrice générale adjointe