

INHIBITEURS CALCIFIQUES RALENTISSEURS : VERAPAMIL ET DILTIAZEM

Avis sollicité par le ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative le 19 août 2008

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE EN DATE DU 29/11/2010

Absence d'alternative thérapeutique appropriée

Oui ☒ Non ☐

Utilisation indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou à sa non-dégradation

Oui ☒ Non ☐

- ☒ Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire
☐ Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

AVIS DE L'AFSSAPS EN DATE DU 13/12/2010 (cf. infra)

CONDITIONS DE L'AVIS

Maladie rare concernée : syndrome de Marfan et apparentés

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire :

prévention de la dilatation de l'aorte, en remplacement des bêta-bloquants en cas de mauvaise tolérance ou de résistance à ces derniers.

Dans cette indication et dans le respect de la stratégie thérapeutique présentée dans cet avis, les inhibiteurs calciques ralenteurs verapamil (habituellement cité dans les recommandations) et diltiazem constituent un traitement indispensable aux patients concernés et pour lesquels il n'existe pas d'alternative pharmacologique appropriée.

Posologie : doses indiquées dans la prise en charge de l'HTA.

Modalités d'utilisation :

selon le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)¹.

Nombre de patients concernés : pas de données disponibles mais 12 000 patients sont porteurs d'un syndrome de Marfan ou apparenté.

¹ Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) « Syndromes de Marfan et apparentés », HAS, juin 2008

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui ☐

Non ☒

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui ☐

Non ☒

ARGUMENTAIRE

Dans le cadre de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale, en application de l'article 56 de la LFSS pour 2007, les spécialités pharmaceutiques prescrites en dehors du périmètre des biens et services remboursables peuvent être prises en charge ou faire l'objet d'un remboursement, à titre dérogatoire, dans les conditions suivantes :

- il n'existe **pas d'alternative appropriée** et l'utilisation est **indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation**.
- l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) doit être consultée et donner son avis sur l'efficacité présumée et les effets indésirables éventuels pour l'utilisation envisagée et le cas échéant sur :
 - o l'existence d'alternatives thérapeutiques appropriées ;
 - o la nécessité de la mise en place par le laboratoire ou le fabricant d'un suivi particulier des patients ;
 - o la nécessité du dépôt par le laboratoire ou le fabricant d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication considérée.
- la disponibilité d'un avis ou une recommandation de la HAS.

Dans le cadre de la saisine du Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative en date du 19 août 2008, les produits utilisés dans les syndromes de Marfan et apparentés et répondant aux conditions ci-dessus ont fait l'objet d'un avis de la HAS qui a été soumis à l'Afssaps.

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) concernant les syndromes de Marfan et apparentés a été élaboré en 2008 conformément à la méthode publiée par la HAS². Après une analyse critique de la littérature internationale, le PNDS a été discuté par un groupe d'experts multidisciplinaire. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture qui comprenait la majorité des centres de compétence et qui a coté chacune des propositions énoncées. Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire. Par ailleurs, les propositions thérapeutiques ont fait l'objet d'une relecture par l'Afssaps.

Dans ce PNDS, les inhibiteurs calciques ralentisseurs ont été listés dans le chapitre " Traitements pharmacologiques à visée cardiaque " avec les précisions suivantes : "En cas d'intolérance aux bêtabloquants (hors AMM)".

Compte tenu de la prescription hors AMM de ces produits, ils ont été retenus dans l'avis de la HAS. L'argumentaire a été rédigé avec les experts du centre de référence national labellisé et des centres

² Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare

de compétence, en s'appuyant sur les études disponibles peu nombreuses sur le sujet et sur l'expérience d'usage par ces experts.

L'Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire des inhibiteurs calciques ralentisseurs vérapamil et diltiazem est la prévention de la dilatation de l'aorte.

Dans cette indication et dans le respect de la stratégie thérapeutique présentée dans cet avis, les inhibiteurs calciques ralentisseurs vérapamil (habituellement cité dans les recommandations) et diltiazem constituent un traitement indispensable aux patients concernés et pour lesquels il n'existe pas d'alternative pharmacologique appropriée.

Les patients atteints de syndrome de Marfan et apparentés présentent une dilatation aortique quasi-inéluctable au cours de l'évolution de la maladie. La dilatation précède souvent la dissection aortique qui conditionne le pronostic vital. Le risque de dissection de l'aorte ascendante augmente avec le degré de dilatation aortique (1).

Les bêtabloquants sont les seuls médicaments dont le bénéfice sur l'évolution de la dilatation aortique est démontré. Le traitement préventif de la dilatation aortique par les bêtabloquants est donc fortement recommandé chez l'adulte comme chez l'enfant pour lequel le diagnostic de syndrome de Marfan ou apparenté a été porté (1-4).

Ce traitement doit être commencé le plus tôt possible, que l'aorte soit dilatée ou non. On utilise souvent les mêmes produits chez les adultes et les enfants. En pratique, il n'est pas souhaitable d'utiliser un bêtabloquant avec activité sympathomimétique intrinsèque (par exemple l'acébutolol) (1). Bien que ce point ait été omis dans la rédaction du PNDS initial, il s'agit d'une précision importante en ce qui concerne la tolérance du produit.

Dans tous les cas, la prescription d'un bêtabloquant dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque doit s'accompagner d'une surveillance régulière dont l'objectif est de mesurer l'efficacité du produit et d'adapter la posologie en fonction de sa tolérance. Une bonne tolérance constitue en effet la condition requise pour la poursuite d'un traitement préventif.

Sur la base de leur effet hémodynamique et d'études rétrospectives, les inhibiteurs calciques ralentisseurs vérapamil (habituellement cité dans les recommandations) ou diltiazem sont utilisés en remplacement des bêtabloquants, en cas de mauvaise tolérance ou de résistance à ces derniers (1, 2, 5-7).

Ces conclusions proviennent des recommandations sur la prise en charge médicamenteuse des atteintes aortiques du syndrome de Marfan publiées en 2006 par G. Jondeau et al. Ces recommandations ont servi de base à l'élaboration du PNDS publié en juillet 2008 et toutes les recommandations parues depuis l'édition de celui-ci confirment la nécessité d'un traitement bêtabloquant de première intention.

Depuis l'édition du PNDS et l'actualisation annuelle de la liste des actes prestations effectuée en 2009, il n'y a pas de données susceptibles de modifier les conclusions ci-dessus.

1. Jondeau G. et al, « Recommandations sur la prise en charge médicamenteuse des atteintes aortiques du syndrome de Marfan » Arch Mal Coeur Vaiss 2006;99(5):540-6.

2. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. Circulation. 2008 May 27;117(21):2802-13.

3. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007 Jan;28(2):230-68

4. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Jr., et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for

Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. Circulation. 2010 Apr 6;121(13):e266-369.

5. Rita Rossi-Foulkes MD, Mary J. Roman, MD, Stacey E. Rosen, MD, et al. Phenotypic Features and Impact of Beta Blocker or Calcium Antagonist Therapy on Aortic Lumen Size in the Marfan Syndrome Am J Cardiol 1999;83:1364–1368

6. L. Ades et al. CSANZ Guidelines for the diagnosis and management of Marfan Syndrome, The Cardiac Society of Australia and New Zealand, November 2010

7. Thomas T. Tsai, Christoph A. Nienaber and Kim A. Eagle Acute Aortic Syndromes. Circulation 2005;112:3802-3813

AVIS DU COMITE DE QUALIFICATION AFSSAPS DU 13 décembre 2010

Il n'y a aucune publication spécifique dans le Marfan concernant l'utilisation des inhibiteurs calciques dans la prévention de la dilatation aortique : il s'agit d'une extrapolation des pratiques de traitement des dissections aortiques (Tsai Circulation 2005). De plus, il n'existe aucun effet préventif démontré sinon l'intérêt non spécifique de la normalisation tensionnelle.

Dans la littérature on ne trouve qu'une seule étude de faible niveau de preuve concernant l'utilisation des inhibiteurs calciques (et des bêta-bloquants) réalisée en 1999 chez l'enfant.

En conclusion :

Il existe une insuffisance de données pour évaluer le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs calciques dans la prévention de la dilatation aortique chez le patient atteint du syndrome de Marfan.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Avis de la HAS pour la prise en charge à titre dérogatoire de
certaines spécialités pharmaceutiques,
produits ou prestations prévue
à l'article L. 162-17-2-1

BÊTABLOQUANTS SANS ACTIVITÉ SYMPATHOMIMÉTIQUE INTRINSÈQUE

Avis sollicité par le ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative le 19 août 2008

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE EN DATE DU 29/11/2010

Absence d'alternative thérapeutique appropriée

Oui ☒

Non ☐

Utilisation indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou à sa non-dégradation

Oui ☒

Non ☐

☒ Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

☐ Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

AVIS DE L'AFSSAPS EN DATE DU 13/12/2010 (cf. infra)

CONDITIONS DE L'AVIS

Maladie rare concernée syndrome de Marfan et apparentés

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire :
prévention de la dilatation de l'aorte.

Dans cette indication et dans le respect de la stratégie thérapeutique présentée dans cet avis, les bêtabloquants dépourvus d'activité sympathomimétique intrinsèque parmi lesquels l'aténolol est le produit de référence constituent un traitement indispensable aux patients concernés et pour lesquels il n'existe pas d'alternative pharmacologique appropriée.

Posologie : doses indiquées dans la prise en charge de l'HTA.

Modalités d'utilisation :

selon le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)¹.

Dans tous les cas, la prescription doit s'accompagner d'une surveillance régulière dont l'objectif est de mesurer l'efficacité du bêtabloquant et d'adapter la posologie en fonction de sa tolérance.

Nombre de patients concernés : 12 000 patients sont porteurs d'un syndrome de Marfan ou apparenté.

¹ Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) « Syndromes de Marfan et apparentés », HAS, juin 2008

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui ☐

Non ☒

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui ☐

Non ☒

ARGUMENTAIRE

Dans le cadre de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale, en application de l'article 56 de la LFSS pour 2007, les spécialités pharmaceutiques prescrites en dehors du périmètre des biens et services remboursables peuvent être prises en charge ou faire l'objet d'un remboursement, à titre dérogatoire, dans les conditions suivantes :

- il n'existe **pas d'alternative appropriée** et l'utilisation est **indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation**.
- l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) doit être consultée et donner son avis sur l'efficacité présumée et les effets indésirables éventuels pour l'utilisation envisagée et le cas échéant sur :
 - o l'existence d'alternatives thérapeutiques appropriées ;
 - o la nécessité de la mise en place par le laboratoire ou le fabricant d'un suivi particulier des patients ;
 - o la nécessité du dépôt par le laboratoire ou le fabricant d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication considérée.
- la disponibilité d'un avis ou une recommandation de la HAS.

Dans le cadre de la saisine du Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative en date du 19 août 2008, les produits utilisés dans les syndromes de Marfan et apparentés et répondant aux conditions ci-dessus ont fait l'objet d'un avis de la HAS qui a été soumis à l'Afssaps.

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) concernant les syndromes de Marfan et apparentés a été élaboré en 2008 conformément à la méthode publiée par la HAS². Après une analyse critique de la littérature internationale, le PNDS a été discuté par un groupe d'experts multidisciplinaire. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture qui comprenait la majorité des centres de compétence et qui a coté chacune des propositions énoncées. Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire. Par ailleurs, les propositions thérapeutiques ont fait l'objet d'une relecture par l'Afssaps.

Dans ce PNDS, les bêtabloquants dépourvus d'activité sympathomimétique intrinsèque ont été listés dans le chapitre " Traitements pharmacologiques à visée cardiaque " avec les précisions suivantes : "Médicament de première intention pour limiter la dilatation aortique (hors AMM)".

Compte tenu de la prescription hors AMM de ces produits, ils ont été retenus dans l'avis de la HAS. L'argumentaire a été rédigé avec les experts du centre de référence national labellisé et des centres de compétence, en s'appuyant sur les études disponibles peu nombreuses sur le sujet et sur l'expérience d'usage par ces experts.

² Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare

L'Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire des bêtabloquants dépourvus d'activité sympathomimétique intrinsèque est la prévention de la dilatation de l'aorte.

Dans cette indication et dans le respect de la stratégie thérapeutique présentée dans cet avis, les bêtabloquants dépourvus d'activité sympathomimétique intrinsèque parmi lesquels l'aténolol est le produit de référence constituent un traitement indispensable aux patients concernés et pour lesquels il n'existe pas d'alternative pharmacologique appropriée.

Les patients atteints de syndrome de Marfan et apparentés présentent une dilatation aortique quasi-inéluctable au cours de l'évolution de la maladie. La dilatation précède souvent la dissection aortique qui conditionne le pronostic vital. Le risque de dissection de l'aorte ascendante augmente avec le degré de dilatation aortique (1).

Les bêtabloquants sont les seuls médicaments dont le bénéfice sur l'évolution de la dilatation aortique est démontré. Le traitement préventif de la dilatation aortique par les bêtabloquants est donc fortement recommandé chez l'adulte comme chez l'enfant pour lequel le diagnostic de syndrome de Marfan ou apparenté a été porté (1-4).

Ce traitement doit être commencé le plus tôt possible, que l'aorte soit dilatée ou non. On utilise souvent les mêmes produits chez les adultes et les enfants.

En pratique, il n'est pas souhaitable d'utiliser un bêtabloquant avec activité sympathomimétique intrinsèque (par exemple l'acébutolol) (1). Bien que ce point ait été omis dans la rédaction du PNDS initial, il s'agit d'une précision importante en ce qui concerne la tolérance du produit.

L'étude princeps randomisée a été réalisée avec le propranolol mais aujourd'hui, cette molécule n'est plus utilisée, y compris par les médecins qui ont réalisé l'étude. C'est l'aténolol qui est la molécule la plus utilisée. Elle est incluse dans l'étude randomisée actuellement en cours aux Etats Unis.

Il n'existe pas de données cliniques établies en faveur d'une utilisation préférentielle du bisoprolol par rapport à l'aténolol. A noter cependant la plus grande spécificité bêta du bisoprolol ce qui, d'un point de vue pharmacologique, suggérerait une meilleure tolérance et une meilleure couverture des 24 heures.

Pour le nébivolol, l'effet vasodilatateur qui diminue les ondes de rebond et donc la pression pulsée centrale est susceptible de fournir une raison théorique à laquelle s'ajoute éventuellement la justification qu'il s'agit du produit choisi par les Italiens pour leur étude randomisée.

Dans tous les cas, la prescription d'un bêtabloquant dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque doit s'accompagner d'une surveillance régulière dont l'objectif est de mesurer l'efficacité du produit et d'adapter la posologie en fonction de sa tolérance. Une bonne tolérance constitue en effet la condition requise pour la poursuite d'un traitement préventif.

Ces conclusions proviennent des recommandations sur la prise en charge médicamenteuse des atteintes aortiques du syndrome de Marfan publiées en 2006 par G. Jondeau et al. Ces recommandations ont servi de base à l'élaboration du PNDS publié en juillet 2008.

Toutes les recommandations parues depuis l'édition de celui-ci confirment la nécessité d'un traitement bêtabloquant de première intention. Il n'y a pas de données susceptibles de modifier les conclusions ci-dessus.

1. Jondeau G. et al, « Recommandations sur la prise en charge médicamenteuse des atteintes aortiques du syndrome de Marfan » Arch Mal Coeur Vaiss 2006;99(5):540-6.

2. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. Circulation. 2008 May 27;117(21):2802-13.

3. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007 Jan;28(2):230-68

4. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Jr., et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. Circulation. 2010 Apr 6;121(13):e266-369.

AVIS DU COMITE DE QUALIFICATION AFSSAPS DU 13 décembre 2010

L'intérêt des bêta-bloquants sans activité sympathomimétique intrinsèque en prévention primaire de l'anévrisme de l'aorte même avant toute dilatation est indiscutable. L'aténolol reste la molécule de choix, de préférence en deux prises par jour. En revanche, il n'y a pas d'éléments dans la littérature en faveur du bisoprolol ou du nébivolol : aucune référence dans PubMed pour le premier, et un article sur la méthodologie de l'étude italienne pour le second. Il n'est donc pas justifié de faire figurer ces médicaments dans l'avis de la HAS.

En conclusion :

Le rapport bénéfice/risque de l'aténolol dans la prévention de la dilatation aortique chez le patient atteint du syndrome de Marfan paraît favorable.

Dans le document fourni par la HAS, il n'y a pas d'argumentation pharmacologique permettant d'étayer l'extrapolation de l'utilisation de l'aténolol au bisoprolol et au nébivolol.