



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 janvier 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2007 (JO du 29 avril 2009).

NAFTILUX 200 mg, gélule

B/20 gélules (CIP : 325 765-6)

THERABEL LUCIEN PHARMA

DCI	oxalate de naftidrofuryl
Code ATC (libellé)	C04AX21 (vasodilatateur périphérique)
Conditions de Prescription et de Délivrance	Liste II
AMM (procédure)	09/07/1982 (procédure nationale)

Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

Motif de demande/d'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu suite à la saisine de la Commission de la transparence du 16 juin 2011 par la Direction de la Sécurité Sociale en vertu de l'article R 163-19/6° du code de la sécurité sociale
----------------------------------	--

01 Contexte

La Commission de la transparence a été saisie par la Direction de la Sécurité Sociale pour rendre un nouvel avis sur le Service Médical Rendu (SMR) par les spécialités dont le taux de participation de l'assuré a été modifié sur la base d'un SMR faible apprécié par la Commission de la transparence avant le 5 janvier 2010 (décret n°2010-6 du 5 janvier 2010¹).

En parallèle, le laboratoire a demandé le renouvellement d'inscription de cette spécialité sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

02 Indications thérapeutiques (RCP)

« - Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2).
- Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neuro-sensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).
- Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud. »

03 Posologie

Cf. RCP

04 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel août 2011), NATIFLUX a fait l'objet de 38 000 prescriptions.

Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

¹http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100106&numTexte=23&pageDebut=00338&pageFin=00338

05 Rappel des évaluations précédentes par la Commission de la transparence

► Avis de la Commission de la transparence du 31 mai 2006 (Réévaluation du service médical rendu par les spécialités NAFTILUX 100 et 200 mg)

Dans l'indication « Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II) »

L'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs au stade II peut avoir des conséquences fonctionnelles graves (handicap, amputation, perte d'autonomie) et altérer la qualité de vie.

Ces spécialités à base de naftidrofuryl entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables du naftidrofuryl est faible.

Le naftidrofuryl est un traitement médical symptomatique d'appoint en complément des mesures hygiéno-diététiques, de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et de la rééducation à la marche.

En l'état actuel des connaissances, le naftidrofuryl n'a pas d'intérêt de santé publique.

Le service médical rendu par ces spécialités est **faible** dans cette indication.

Dans l'indication « Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neuro-sensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) »

Le déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé apparaît aujourd'hui comme un concept flou, dont il est difficile de mesurer l'impact éventuel sur la qualité de vie des patients.

Ces spécialités à base de naftidrofuryl entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables du naftidrofuryl dans cette indication est mal établi.

Le naftidrofuryl n'a pas démontré de place dans la stratégie thérapeutique de ces affections.

Compte tenu d'une efficacité symptomatique mal établie, de l'absence de preuve d'efficacité en termes de morbidité ou d'autonomie, le naftidrofuryl ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

Le service médical rendu par ces spécialités est **insuffisant** dans cette indication.

Dans l'indication « Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud »

Le syndrome de Raynaud est donc une affection sans caractère habituel de gravité mais qui peut entraîner parfois une dégradation de la qualité de vie des patients (douleurs, paresthésies, anxiété et préjudice esthétique).

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

Le rapport efficacité/effets indésirables du naftidrofuryl dans cette indication est mal établi.

Aucune recommandation ne préconisant l'emploi de naftidrofuryl dans le syndrome de Raynaud, et son efficacité étant mal établie, le naftidrofuryl n'a pas de place dans la prise en charge de cette affection.

Compte tenu d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi ; de leur place marginale dans la stratégie thérapeutique, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

Le service médical rendu par ces spécialités est **insuffisant** dans cette indication.

► Avis du 5 décembre 2007 (renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de NAFTILUX 200 mg)

Le service médical rendu par cette spécialité est **faible** dans l'indication « Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II) ».

Le service médical rendu par cette spécialité est **insuffisant** dans l'ensemble des autres indications de l'AMM.

06 Analyse des données disponibles

06.1 Nouvelles données cliniques disponibles

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique.

Depuis le précédent avis, de nouvelles données cliniques ont été publiées dont une méta-analyse^{2,3} évaluant l'efficacité et la tolérance du naftidrofuryl (200 mg, 3 fois par jour) versus placebo chez des patients ayant une claudication intermittente (stade II).

Cette méta-analyse est basée sur les données individuelles de 1083 patients (placebo : 531, naftidrofuryl : 552) inclus dans 6 essais cliniques randomisés en double aveugle versus placebo.

Le critère principal de jugement était l'amélioration de la distance de marche indolore.

Une amélioration en faveur du naftidrofuryl a été observée (RR : 1,37 ; IC_{95%} [1,27 ; 1,49]). Le pourcentage de répondeurs a été plus élevé dans le groupe naftidrofuryl que sous placebo : gain en faveur du naftidrofuryl de 22,3% (IC_{95%} [17,1 ; 27,6]). Un patient était considéré comme répondeur s'il était observé une amélioration de la distance de marche de 50% par rapport à l'état initial. La distance de marche moyenne au début de l'étude étant de 200 m, ce résultat correspond donc à une augmentation d'au moins 100 m.

Le naftidrofuryl a été globalement bien toléré. Les effets indésirables digestifs ont été plus fréquents avec le naftidrofuryl (différence de 2,85% ; IC_{95%} [0,78 ; 4,91]).

Une hétérogénéité inter études a été mise en évidence ($p < 0,001$). Les résultats sont donc à interpréter avec prudence.

Les auteurs concluent à un effet modéré mais cliniquement significatif du naftidrofuryl sur la distance de marche dans les 6 mois après initialisation du traitement, chez des patients ayant une claudication intermittente. Les auteurs mentionnent également que les mesures hygiéno-diététiques restent des éléments clés de la prévention et du traitement de l'artériopathie oblitérante périphérique, et doivent accompagner le traitement symptomatique.

► Par ailleurs, les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{4,5}.

06.2 Nouvelles données de tolérance disponibles

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} janvier 2007 au 30 juin 2011).

² De Backer TLM *et al.* Naftidrofuryl for intermittent claudication. Cochrane database of systematic reviews 2008, Issue 2. Art. No:CD001368. DOI:10.1002/14651858.CD001368.pub3

³ De Backer TLM *et al.* Naftidrofuryl for intermittent claudication : meta-analysis based on individual patient data. BMJ 2009;338:b603 doi:10.1136/bmj.b603.

⁴ NICE technology appraisal guidance 223. Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. May 2011

⁵ TASC II – Norgren L, Hyatt W.R. *et al.* Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33:S1-S70.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucune modification de RCP n'a été réalisée concernant les rubriques effets indésirables, mises et garde et précautions d'emploi ou contre-indications n'a été réalisée.

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 5 décembre 2007.

07 Réévaluation du Service Médical Rendu

« Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II) »

► L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) au stade II peut avoir des conséquences fonctionnelles graves (handicap, amputation, perte d'autonomie) et altérer la qualité de vie.

L'AOMI au stade II n'engage pas en elle-même immédiatement le pronostic vital mais est associée à un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaires en raison d'atteintes athéromateuses coronaires et cérébrales concomitantes.

L'évolution de l'AOMI au stade II est, dans la grande majorité des cas, favorable.

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

► Son rapport efficacité/effets indésirables est faible.

► Cette spécialité est un traitement médical symptomatique d'appoint en complément des mesures hygiéno-diététiques, de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et de la rééducation à la marche.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

**Le service médical rendu par cette spécialité reste faible dans l'indication :
« Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II) »**

Pour rappel, NAFTILUX 200 mg a un service médical rendu insuffisant dans les indications :

- « *Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neuro-sensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) »*,

- « *Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud* ».

08 Recommandations de la Commission

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux aux posologies de l'AMM dans l'indication « Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II) »

► Conditionnement : il n'est pas adapté aux conditions de prescriptions (boîtes de 20 gélules).

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

► Taux de remboursement : 15 %

Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de santé : <http://www.has-sante.fr>