

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 mai 2005

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

DOXIUM, comprimé
Boîte de 30 (code CIP : 311 728.6)

Laboratoires EUROPHTA

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

3.2. Principe actif

dobésilate de calcium

3.3. Indications remboursables

- Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus).
- Utilisé dans les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire

2. DONNEES DISPONIBLES

3.4. Efficacité

- **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.

Pour soutenir l'indication « amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique », le laboratoire a fourni les données suivantes :

- Une étude en cours (DX200/01 SSS) dont les résultats ne sont pas disponibles est annoncée dans le dossier.

- Etude WIDMER, Int. Angiol. 9(2), 105-110 (1990)

Etude randomisée, en double aveugle ayant comparé l'efficacité du dobésilate à celle du placebo chez 225 patients présentant des signes d'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs¹.

Critères d'évaluation : œdème de la jambe (cheville et mollet), fréquence des symptômes (douleur, crampes, lourdeur de jambe, inconfort), intensité de la douleur (échelle de 100 mm).

Résultats :

¹ définie dans le protocole par deux grades : grade I (dilatation veineuse sous cutanée) et grade II (surface hyperpigmentée ou dépigmentée avec ou sans dilatation veineuse sous cutanée).

L'analyse de l'efficacité a concerné 208 patients.

A 28 jours, il a été observé une diminution de 60% de chacun des symptômes dans le groupe dobésilate par rapport aux valeurs de base (comparaison avant après). La différence a été significative entre les deux groupes ($p < 0,001$).

La baisse de l'œdème a été de 3,8% dans le groupe dobésilate et de 1,2% dans le groupe placebo ($p < 0,005$).

Les résultats observés sous placebo ainsi que les résultats quantitatifs en valeurs absolue, ne sont pas présentés dans le résumé tabulé de l'étude, ce qui ne permet pas d'apprécier la pertinence clinique des résultats observés.

- Etude JAEGER (non publiée)

Etude randomisée, en double aveugle ayant comparé l'efficacité du dobésilate au placebo chez 260 patients présentant des signes d'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs.

Critère principal : réduction du volume de la jambe exprimée en pourcentage. La réduction a été considérée comme cliniquement significative quand la baisse a été d'au moins 2,5% par rapport à la valeur de base.

Critères secondaires : fréquence globale des symptômes, douleur et inconfort évalués par échelle visuelle analogique.

Résultats :

Après 4 semaines de traitement, il a été observé chez les patients des deux groupes de traitement une réduction significative du volume de l'œdème par rapport aux valeurs basales. Elle a été d'environ 3% sous dobésilate. Elle n'a pas été communiquée dans le groupe sous placebo. Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes en termes d'amélioration de la fréquence globale des symptômes, de la douleur et de l'inconfort.

Les résultats quantitatifs en valeur absolue ne sont pas présentés dans le résumé tabulé de l'étude, il est donc difficile d'apprécier la pertinence clinique des résultats observés. Compte tenu des données présentées, il est difficile de conclure à une différence d'efficacité entre les deux groupes de traitement.

• **Baisses d'acuité et troubles du champ visuel**

Trois études ont été déposées par le laboratoire. Deux sont des études multicentriques en double-aveugle contre placebo, elles évaluent les effets de la prise orale de dobésilate de calcium sur la perméabilité de la barrière hémato-rétinienne et sur l'épaississement rétinien chez des patients diabétiques souffrant de rétinopathie. Les posologies de dobésilate de calcium utilisées dans ces études n'ont pas été celles de l'AMM (2 g de calcium dobésilate ont été administrés par jour aux patients de l'étude, alors que l'AMM préconise 3 à 6 comprimés de 250 mg par jour

soit au maximum 1,5 g de calcium dobésilate). Pour cette raison et en l'absence d'éléments permettant d'évaluer les conséquences cliniques du traitement sur les baisses d'acuité visuelle et les troubles du champ visuel, ces études ne peuvent être prises en compte par la Commission de la Transparence.

La troisième étude est une étude comparative rétrospective sur sujets appariés souffrant de rétinopathie diabétique, évaluant le temps écoulé avant de recourir à un traitement laser. En raison de l'absence de randomisation, du caractère rétrospectif de l'étude et de critères d'appariement non connus, la Commission de la Transparence ne peut prendre en compte cette étude.

La consultation des bases de données Medline (1966-2004), Embase (1974-2004), Cochrane et Micromedex a permis de retrouver des études évaluant le calcium dobésilate dans ses indications ophtalmologiques. Ces études concernent exclusivement la rétinopathie diabétique et la rétinopathie diabétique associée au glaucome chronique à angle ouvert (2 études). Parmi ces études, celles réalisées en ouvert, rétrospectives, non randomisées ou dans lesquelles les posologies de dobésilate de calcium ne sont pas celles de l'AMM n'ont pas été prises en compte. Deux études randomisées et prospectives sont rapportées dans le cadre de la rétinopathie diabétique associée au glaucome à angle ouvert ^{2, 3}.

Cependant, en raison :

- de l'absence de données essentielles sur le protocole de ces études (critères principaux de jugement et types d'analyse imprécis)
- de l'absence de critères diagnostiques précis
- de résultats portant essentiellement sur des critères intermédiaires (hyperviscosité sanguine, pression intra-oculaire...)
- de l'absence de mesure de l'acuité visuelle mesurée par une échelle standardisée (ETDRS) comme critère principal et de l'absence de classification des lésions du fond de l'œil basées sur l'analyse des clichés en paires stéréoscopiques du fond d'œil.

la commission de la Transparence ne peut prendre en compte ces études.

En ce qui concerne les autres affections vasculaires rétiniennes, aucune étude recevable n'a été présentée ni retrouvée lors de la recherche documentaire.

L'efficacité de DOXIUM 250 mg dans cette indication est donc mal établie.

2 Hyperviscosity in whole blood, plasma and aqueous humor decreased by doxium (calcium dobesilate) in diabetics with retinopathy and glaucoma : a double-blind controlled study. Vojnikovic. Ophthalmic research. 1984, 16:150-162.

3 Doxium (calcium dobesilate) reduces blood hyperviscosity and lowers elevated intraocular pressure in patients with diabetic retinopathy and glaucoma. Vojnikovic. Ophthalmic research. 1991;23:12-20.

3.5. Effets indésirables

Dans de rares cas de la fièvre, des troubles digestifs (nausées, diarrhées), des douleurs articulaires et dans de très rares cas, une agranulocytose ont été rapportés. La présence de sulfite induit un risque de réactions allergiques, anaphylactiques et de bronchospasme.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Insuffisance veineuse chronique

3.1.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

L'insuffisance veineuse chronique (IVC) des membres inférieurs⁴ 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 séquelles⁵.

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.

3.1.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Le dobésilate de calcium a été supérieur au placebo sur certains symptômes en rapport avec une insuffisance veineuse chronique fonctionnelle (1 étude).

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.

4 ANDEM 1996

5 Observatoire National des Prescriptions des médicaments, Mars 1999

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

3.1.3. 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 destinée 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^{6,7,8} pour diminuer certains symptômes de l'IVC en comparaison à un placebo : lourdeur de jambes, douleur et œdème.

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 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 différait 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.

3.1.4. 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

6 Référence de la Méta-analyse

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

8 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

Conclusion :

Le service médical rendu est insuffisant dans cette indication.

3.2 . Baisses d'acuité et troubles du champ visuel

3.2.2. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les baisses d'acuité visuelle et les troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire, peuvent être d'étiologies variées (rétinopathie diabétique, rétinopathie hypertensive, cataracte, dégénérescence maculaire liée à l'âge, occlusion des veine ou artère centrales de la rétine, ...). Ces symptômes imposent une consultation ophtalmologique.

La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une complication du diabète sucré et une conséquence de l'hyperglycémie chronique. Elle se caractérise par la dilatation et l'occlusion des capillaires rétinien, associées à des altérations fonctionnelles aboutissant à une hyperperméabilité capillaire et à un œdème rétinien (généralement maculaire) et, parallèlement, à l'occlusion capillaire à l'origine d'une ischémie rétinienne.

L'apparition de néovaisseaux extrêmement fragiles est un facteur aggravant traduisant une rétinopathie diabétique proliférante, responsable d'hémorragies dans le vitré, de voiles gliaux, de décollements de rétines, de cécité.

La rétinopathie hypertensive

Les signes oculaires de l'hypertension artérielle (HTA) ne sont présents qu'au cours des HTA sévères. Le premier signe ophtalmoscopique est la diminution du calibre artériel. Pour des HTA sévères, ou d'installation rapide, des hémorragies rétiniennes superficielles, des œdèmes maculaires ou papillaires des nodules cotonneux et des hémorragies profondes peuvent apparaître. Ces signes ne s'accompagnent habituellement pas de baisse de l'acuité visuelle.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

La DMLA est la première cause de malvoyance après 55 ans dans les pays industrialisés. En l'absence d'étiologie connue, la définition de la DMLA est l'ensemble des lésions de la région maculaire, dégénératives, survenant dans un œil auparavant normal, après l'âge de cinquante ans et entraînant une altération de la fonction rétinienne maculaire, donc la vision centrale.

Occlusion de la veine centrale de la rétine, occlusion des branches veineuses

Deux formes cliniques peuvent être décrites : une forme ischémique et une forme oedémateuse. Les signes fonctionnels sont essentiellement l'apparition brutale de troubles de la vision, une baisse d'acuité visuelle. Des facteurs de risque (tabagisme, HTA, diabète, hypercholestérolémie, hypertonie oculaire, glaucome chronique à angle ouvert) sont connus.

L'occlusion de l'artère centrale de la rétine et l'occlusion d'une branche de l'artère centrale de la rétine

L'occlusion de l'artère centrale de la rétine se traduit par une baisse d'acuité visuelle brutale. L'évolution spontanée, en l'absence de reperméabilisation rapide, est presque toujours défavorable. Il s'agit d'une urgence.

Les baisses d'acuité visuelle et les troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire se caractérisent par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

3.2.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Les données disponibles dans ces indications sont insuffisantes pour établir l'efficacité de cette spécialité.

Le profil de tolérance est acceptable.

Le rapport bénéfice/ effets indésirables de cette spécialité est mal établi.

3.2.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans la rétinopathie diabétique, les premières mesures de prise en charge sont l'obtention de l'équilibre glycémique et tensionnel, et la mise en place de règles hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, contrôle du poids et bilan lipidique correct). Le traitement comprend ensuite un traitement au laser de l'œil, une photocoagulation pan-rétinienne, une vitrectomie en cas d'hémorragie du vitré, à adapter en fonction du type et de la gravité de la rétinopathie.^{9,10}

L'équilibre de l'HTA et la mise en place de règles hygiéno-diététiques sont les premières mesures de la prise en charge de la rétinopathie hypertensive.

Dans la DMLA, il n'existe aucun traitement médical ayant démontré son efficacité dans la forme atrophique. Le traitement de la forme exsudative de la DMLA comprend la destruction des néovaisseaux par photocoagulation au laser en cas de néovaisseaux maculaires restants extra-fovéolaires. Dans le cas de DMLA exsudative avec néovaisseaux rétro-fovéolaires, un traitement par photothérapie dynamique (vertéporfine) peut être proposé.

Le traitement de référence des occlusions de la veine centrale de la rétine et des branches veineuses est la photocoagulation laser (photocoagulation pan-rétinienne, photocoagulation maculaire, photocoagulation sectorielle par occlusion de branche veineuse). Les traitements médicamenteux n'ont pas fait preuve de leur efficacité.

La prise en charge de l'occlusion artérielle rétinienne est une urgence. Les traitements sont peu efficaces.

9 Recommandations SFC/ALFEDIAM sur la prise en charge du patient diabétique vue par le cardiologue. Pr Charbonnel, 2004.

10 Recommandations pour le dépistage et le traitement de la rétinopathie diabétique. ALFEDIAM. P Massin, 1996

Toutes les affections oculaires d'origine vasculaire citées ci-dessus ont des traitements spécifiques bien codifiés.

Il n'existe pas de recommandation préconisant l'emploi de cette spécialité dans les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

Compte tenu des données disponibles et de l'absence de recommandation préconisant l'emploi de cette spécialité dans ces affections, DOXIUM 250 mg n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

3.2.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité mal établie ;
- de la non démonstration de la capacité de cette spécialité à apporter une réponse au besoin thérapeutique des baisses d'acuité et troubles du champ visuel ;
- d'une absence de place dans la stratégie thérapeutique

DOXIUM 250 mg ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

Conclusion :

Le service médical rendu de DOXIUM 250 mg est insuffisant dans l'indication : "Utilisé dans les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire."

3.3 Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu de cette spécialité est insuffisant dans l'ensemble de ses indications.