



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 novembre 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 20 novembre 2000 (JO du 16 décembre 2000)

VEINAMITOL 3500 mg, poudre pour solution buvable en sachet

boite de 10 sachets (Code CIP : 336 459-9)

VEINAMITOL 3500 mg/7 ml, solution buvable en ampoule

boite de 10 ampoules en verre jaune(brun) de 7 ml (Code CIP : 333 049-4)

Laboratoire NEGMA LERADS

Troxérutine

Date de l'AMM : 27/07/1990

Derniers rectificatifs d' AMM :

VEINAMITOL 3500 mg, en sachet : 26 janvier 2000

VEINAMITOL 3500 mg/7 ml, en ampoule : 31 décembre 1999

Demande de 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

Troxérutine

1.2. Indications

- Traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolympatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-decubitus).
- Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

1.3. Posologie

VEINAMITOL 3500 mg, poudre pour solution buvable en sachet

Voie orale.

1 sachet par jour dans un verre d'eau à prendre de préférence au cours du repas.

VEINAMITOL 3500 mg/7 ml, solution buvable à diluer

Voie orale.

1 ampoule par jour, dans un verre d'eau, à prendre de préférence au cours du repas.

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

Avis de la commission 20 octobre 1993

VEINAMITOL 3500 est le nom sous lequel sera désormais exploitée la spécialité VEINAMITOL PROCTO.

Ce changement de dénomination résulte d'une extension d'indication thérapeutique obtenue et modifiée en mars 1992.

La posologie de 3500mg est donc désormais la posologie usuelle de la troxérutine dans le traitement de l'insuffisance veineuse et la Commission estime que les spécialités dosées à 1 000 mg de troxérutine n'ont plus à être prises en charge car elles ne correspondent plus à l'usage thérapeutique.

En effet, la Commission rappelle que, pour l'ensemble des dosages forts des spécialités à visée veinotonique, elle avait souhaité que l'augmentation posologique nécessaire pour démontrer une certaine efficacité ne devait pas générer une augmentation proportionnelle des coûts, la classe des veinotoniques étant déjà un poste important de dépenses pour l'assurance maladie.

Le conditionnement, justifié pour un traitement court dans la crise hémorroïdaire, n'est pas adapté aux autres indications. Des présentations couvrant 28 ou 30 jours de traitement seraient plus adéquates.

L'examen de la demande de maintien d'inscription révèle donc qu'il s'agit quasiment d'une « nouvelle » spécialité.

Avis favorable à une « nouvelle » inscription en tenant compte des données actualisées sur la spécialité et sous réserve d'un conditionnement mieux adapté à ces nouvelles données.

Avis de la commission 21 mai 1997 et 9 juillet 1997

Compte tenu de la nature des indications thérapeutiques de VEINAMITOL, de son rapport bénéfique/risque et des autres thérapies disponibles, le service médical rendu par cette spécialité, identique à celui défini par la commission lors de ses évaluations antérieures, ne justifie le maintien de sa prise en charge que dans les conditions d'inscription conformes à l'avis précédemment émis (20 octobre 1993).

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

Le conditionnement en boîte de 10 ne répond pas aux règles de bonnes pratiques de conditionnement fixées par la Commission de la transparence. Un conditionnement en boîte de 28 ou 30 serait plus adapté.

Avis de la commission 30 août 2000

Le service médical rendu de VEINAMITOL 3 500 mg a été apprécié en prenant en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique.

Le niveau du service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge.

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications et les posologies de l'AMM.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2005)

C : SYSTEME CARDIOVASCULAIRE
C05 : VASCULOPROTECTEURS
C05C : MEDICAMENTS AGISSANT SUR LES CAPILLAIRES
C05CA : BIOFLAVONOIDES
C05CA04 : Troxérutine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

Adénosine phosphate: ADENYL 60 mg

Adénosine phosphate +Heptaminol: AMPECYCLAL 300mg

Anthocyanosides de myrtille + β carotène : DIFRAREL 100

Association Phytothérapie :CLIMAXOL

Calcium dobésilate: DOXIUM 250 mg

Citroflavonoïdes + Acide ascorbique +Magnésium carbonate : VASCOCITROL
Citroflavonoïdes + Magnésium ascorbate : CEMAFLAVONE

Daflon

Diosmine :

MEDIVEINE 300 mg
MEDIVEINE 600 mg
DIOVENOR 300 mg et ses génériques
DIOVENOR 600 mg et ses génériques

Esculoside + Phytothérapie : HISTO-FLUINE P

Etamsylate : DICYNONE 500

Flavodate de sodium : INTERCYTON 200mg

Gingko biloba+ Heptaminol + Troxérutine : GINKOR FORT

Hesperidine methylchalcone + Petit houx + Acide ascorbique : CYCLO 3 FORT

Hesperide methylchalcone + Ruscogénines + Chymotrypsine + Sodium benzoate +Acide ascorbique: CIRKAN

Hydroxyéthylrutosides : RELVENE 1000

Leucocianidol : FLAVAN 60mg

Methylesculetol + Marron d'Inde : VEINOTONYL 75 mg

Naringine sodique : CYCLOREL 50mg

Pépins de raisin, extrait purifié en oligomères procyanidoliques : ENDOTELON 50 mg,
ENDOTELON 150 mg

Rutoside + α tocophérol + acide ascorbique : VELITEN comprimé

Rutoside + Mèlilot : ESBERIVEN FORT

Troxérutine :

TROXERUTINE et ses génériques
RHEOFLUX 3500 mg

Vigne rouge + Esculoside +Marron d'inde : OPOVEINOGENE, gouttes

Petit houx + Cassis + Acide ascorbique : VEINOBIASE

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des veinotoniques et vasculoprotecteurs.

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune donnée clinique nouvelle n'a été déposée par la firme.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

VEINAMITOL 3500 mg, poudre pour solution buvable en sachet

Selon les données EPPM de l'IMS (hiver 2004/2005), les prescriptions annuelles de VEINAMITOL 3500 mg s'élevèrent à 428 000 dans « autres atteintes veineuses » (soit 59,7%), 109 000 dans « hémorroïdes » (soit 15,2%) et 53 000 dans « varices des membres inférieurs » (soit 7,4%).

La posologie moyenne est de 1,1 sachet par jour.

VEINAMITOL 3500 mg/7 ml, solution buvable à diluer

Selon les données EPPM de l'IMS (hiver 2004/2005), les prescriptions annuelles de VEINAMITOL 3500 mg s'élevèrent à 129 000 dans « autres atteintes veineuses » (soit 61,4%) et 20 000 dans « varices des membres inférieurs » (soit 9,5%).

La posologie moyenne est de 1,1 ampoule par jour.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

6.1.1 Dans le traitement de la crise hémorroïdaire

La maladie hémorroïdaire est une pathologie généralement chronique qui évolue par poussées sous forme de crises hémorroïdaires, dont la symptomatologie diffère selon qu'elles touchent les hémorroïdes internes ou externes.

Les manifestations habituelles sont des rectorragies sans caractère de gravité et le prolapsus. Des douleurs anales (d'intensité généralement modérée) peuvent aussi être associées.

Dans les formes sévères de la maladie, les hémorroïdes sont le siège d'un prolapsus thrombosé et nécrotique, avec des douleurs pouvant devenir intenses.

A un stade peu avancé de la maladie, la crise 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 lorsqu'elles sont présentes). Néanmoins, cette affection, de par ses symptômes et sa fréquence, peut entraîner une dégradation de la qualité de vie des patients.

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

La troxérutine 3 500 mg a été supérieure au placebo sur certains symptômes pouvant être liés à la survenue d'une crise hémorroïdaire aiguë : rectorragies et douleurs, dans une étude contrôlée. L'effet sur la douleur n'a pas été apprécié en comparaison à un antalgique à l'aide d'une échelle visuelle analogique.

Aucune étude n'a montré que la troxérutine était efficace sur le prolapsus.

Les données présentées n'ont pas permis d'apprécier la quantité d'effet sur ces trois symptômes.

L'efficacité de ces spécialités est mal établie.

Il convient de tenir compte de la teneur en éthanol de la solution buvable (en ampoule) qui est déconseillée chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans.

Selon le RCP, le profil de tolérance de ces spécialités apparaît bon chez la majorité des patients.

En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités administrées par voie orale à base de troxérutine 3 500 mg est mal établi.

Conclusion : le service médical rendu est insuffisant dans cette indication.

6.1.2 Dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique

L'insuffisance veineuse chronique (IVC) des membres inférieurs¹ 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 séquelles².

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.

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

La troxérutine a été supérieure 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 ces spécialités est mal établie.

Selon le RCP, le profil de tolérance de ces spécialités apparaît bon chez la majorité des patients.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans le traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veineuse chronique fonctionnelle est mal établi.

Conclusion : le service médical rendu est insuffisant dans cette indication.

Au total, le service médical rendu de ces spécialités est insuffisant dans l'ensemble de leurs indications.

¹ ANDEM 1996

² Observatoire National des Prescriptions des médicaments, Mars 1999

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

6.2.1. Dans le traitement de la crise hémorroïdaire

Le traitement des hémorroïdes peut faire appel à une combinaison de trois types de traitement : médical, instrumental et chirurgical qui peuvent être associés, mais souvent se succèdent. Par ailleurs, une hygiène locale sans excès et des activités physiques permettant de lutter contre la sédentarité sont recommandés.

Le traitement médical 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.

L'évaluation des veinotoniques repose sur un nombre très limité d'études contrôlées. Elles ont porté sur des effectifs de taille réduite et leurs critères de jugement ont été, en général, multiples. Un biais de publication ne peut être exclu : seules les études positives ont été publiées.

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

Lorsque des données - études cliniques contrôlées - sont disponibles (ce qui est notamment le cas pour la diosmine), la quantité d'effet est difficile ou impossible à apprécier, en particulier pour le soulagement des douleurs liées à la survenue d'une crise hémorroïdaire. On ne dispose pas d'étude randomisée ayant comparé l'efficacité antalgique des veinotoniques à celle d'un antalgique périphérique ou d'un AINS. Par ailleurs, « l'utilisation des veinotoniques n'est pas justifiée au long cours (grade B). De même, on ne dispose pas d'étude validant l'emploi des veinotoniques dans le traitement de la thrombose hémorroïdaire externe (accord professionnel) . L'administration d'un veinotonique ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales »³.

Le seul traitement médical justifié au long cours est la correction des troubles du transit. Un traitement instrumental ou chirurgical pourra être associé, notamment en cas d'échec de cette première étape.

Les alternatives médicamenteuses aux veinotoniques sont les modificateurs du transit, les antalgiques périphériques, les anti-inflammatoires et les corticoïdes.

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

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

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

³ 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.

(mucilages, osmotiques, lubrifiants). La prise d'aspirine est déconseillée en cas de manifestations hémorroïdaires (douleurs, prolapsus, saignement) (accord professionnel).

On ne dispose pas de données sur l'utilisation des corticoïdes par voie générale. Ils sont efficaces sur les douleurs de la thrombose hémorroïdaire interne ou externe. Ils sont parfois prescrits en association à des laxatifs (mucilages, osmotiques, lubrifiants) (accord professionnel).

L'utilisation des topiques locaux au cours de la maladie hémorroïdaire externe ou interne n'est pas validée par les données de la littérature. Ils ne doivent pas être utilisés au long cours, ni à titre préventif.

La place des veinotropes dans la prise en charge de la crise hémorroïdaire est marginale.

6.2.2. Dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique

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^{4,5,6} 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 une contention élastique adaptée et une bonne hygiène de vie.

La place des veinotropes dans la prise en charge de ces troubles est marginale.

⁴ Référence de la Méta-analyse

⁵ P.Glovicki, J.S.T. Yao. Guidelines of The American Venous Forum Handbook of venous disorders 2001; 31:309-321

⁶ 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

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.