



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

31 mai 2006

Suite à la demande du ministre chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale, la commission réexamine les spécialités suivantes :

VADILEX 20 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 comprimés, code CIP : 322 867-2

Boîte de 50 comprimés, code CIP: 335 962-9

VADILEX 5 mg/2 ml, solution injectable

10 ampoules en verre de 2 ml, code CIP: 315 698-4

Laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE

IFENPRODIL (TARTRATE D')

liste II

Date de l'AMM : 19/01/1998

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu par les spécialités.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ifenprodil (tartrate d')

1.2. Indications remboursables

VADILEX, comprimé

Traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II).

N.B. : Cette indication repose sur des études en faveur d'une amélioration du périmètre de marche.

VADILEX, Injectable

Traitement des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique dans l'attente d'un traitement chirurgical ou en cas d'impossibilité de celui-ci.

1.3. Posologie

VADILEX, comprimé

2 à 3 comprimés par jour.

VADILEX, Injectable

Voie IM profonde, IV lente ou perfusion : 1 à 3 ampoules par jour.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION

Avis de la Commission du 24 novembre 1999 – Réévaluation

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

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Aucune donnée clinique n'a été versée par le laboratoire.

3.2. Effets indésirables

VADILEX, comprimé

Selon le RCP : rares cas de malaises ayant exceptionnellement entraîné une syncope. Quelques cas de flush ont été décrits.

VADILEX, Injectable

Selon le RCP :

- Rares cas de malaises ayant exceptionnellement entraîné une syncope.
- Quelques cas de flush ont été décrits.
- Risque d'effet hypotenseur, particulièrement chez le sujet âgé.
- En raison de la présence de sulfites, risque de réactions allergiques incluant réaction anaphylactique et bronchospasme.

4 SERVICE MEDICAL RENDU

4.1. Traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade II)

4.1.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée ^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10)

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères à destination des membres inférieurs, qui entraîne une perte de charge hémodynamique, avec ou sans traduction clinique et dont le meilleur témoin est la chute de l'index de pression systolique (IPS).

On distingue plusieurs stades fonctionnels de l'AOMI (classification de Leriche et Fontaine) :

- stade I (asymptomatique),
- stade II (ischémie d'effort responsable d'une claudication intermittente),
- stade III (ischémie permanente responsable de douleurs du décubitus),
- stade IV (troubles trophiques : ulcérations et/ou nécroses tissulaires).

¹ Jackson et al. « antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease », Chest, 2001, 119, 283-299.

² Burns et al. « Management of peripheral arterial disease in primary care », BMJ, 2002, 326, 584-588.

³ ACC/AHA, Guidelines for management of patients with peripheral arterial disease », 2006.

⁴ TransAtlantic Inter-Society Consensus. Management of peripheral arterial disease (PAD). J Vasc Surg 2000;31(1 Pt 2):S1-S296

⁵ The Dutch college of general Practitioners "NHG Practice Guideline : Peripheral arterial disease", december 1999.

⁶ Canadian cardiovascular society « consensus conference : peripheral arterial disease », 2005.

⁷ Clagett et al. "Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy", Chest 2004 Sep;126(3 Suppl):609S-26S

⁸ Prise en charge de l'artériopathie chronique athéroscléreuse des membres inférieurs, HAS 2006.

⁹ Carpentier et al. « Epidémiologie de l'artériopathie des membres inférieurs d'origine athéromatose », Arch. Mal. Cœur et vaisseaux, tome 98, octobre 2005.

¹⁰ Leng GC et al., « Exercise for intermittent claudication », The Cochrane collaboration, april 2000.

Les spécialités étudiées ne sont indiquées que dans l'AOMI au stade II.

La claudication intermittente traduit l'inadéquation entre les besoins des muscles impliqués dans l'exercice et le débit artériel disponible pour ces muscles. L'AOMI au stade II est une manifestation de la maladie athéromateuse à prédominance masculine, plus fréquente chez le sujet âgé (prévalence située, selon les auteurs, entre 2 et 6 % des hommes de plus de 60 ans et chez 2% des femmes). Cette prévalence augmente avec l'âge. Seuls 5% des patients présentent une claudication intermittente.

L'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 elle est associée à un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaires en raison d'atteintes athéromateuses coronaires et cérébrales concomitantes.

L'incidence des complications systémiques augmente avec la sévérité de l'AOMI, mais chez le patient asymptomatique, la mortalité cardiovasculaire est déjà de 2% par an, l'incidence annuelle de l'infarctus du myocarde est de 3% par an et celle des AVC de 1 à 2% par an. La présence de facteurs de risques athéromateux tels que le tabagisme, le diabète, les dyslipidémies, l'hypertension influe sur la progression de l'AOMI.

L'évolution de l'AOMI au stade II est dans la grande majorité des cas favorable. À 5 ans, 50 à 75 % des patients claudicants sont stables, voire améliorés du fait du développement d'une circulation collatérale. 25 % environ des claudicants s'aggravent, essentiellement au cours de la première année suivant le diagnostic (7-9 %). Le pourcentage de patients nécessitant une revascularisation varie entre 3 et 22 % selon les séries et les populations étudiées.

Le risque de progression vers l'ischémie nécessitant des amputations est d'environ 2% par an.

4.1.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Le laboratoire n'a fourni aucune étude clinique dans cette indication. Une éventuelle quantité d'effet de l'ifénprodil ne peut donc être précisée dans cette indication.

Malgré plus de 20 ans de commercialisation de ces spécialités, aucun élément ne permet de documenter son efficacité en pratique réelle.

Il n'existe pas de données permettant de comparer directement l'effet symptomatique de l'ifénprodil à celui d'autres vasoactifs ou à celui des antalgiques.

On ne dispose que de données parcellaires chez des patients bénéficiant par ailleurs d'une prise en charge optimale (sevrage tabagique, programmes d'entraînement à la marche, traitement antiagrégant et par statines).

Il n'existe pas de données permettant de mesurer l'impact de l'ifénprodil sur la morbidité ou la mortalité des patients atteints d'AOMI au stade II.

Pour juger de l'intérêt thérapeutique de ces résultats, il convient d'abord de prendre en compte l'importance de la différence observée par rapport au placebo (une différence de plus de 30% est considérée comme cliniquement significative par le CHMP) mais aussi l'importance du handicap de départ.

Toutefois, la Commission de la Transparence privilégie la prise en compte de la quantité d'effet et, par conséquent, le bénéfice du traitement en valeur absolue plutôt que l'augmentation relative de la distance de marche.

Pour les effets indésirables se reporter au 3.2.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'ifenprodil (VADILEX) est mal établi.

4.1.3. Place dans la stratégie thérapeutique (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12)

Le patient claudicant a un risque cardio-vasculaire élevé.

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI au stade de claudication intermittente (ischémie d'effort, à la mise en charge, se manifestant aux membres inférieurs par une claudication pure sans symptômes au repos) a deux objectifs :

- l'identification et le traitement des facteurs de risque cardio-vasculaire associés (tabagisme, diabète, hypertension, dyslipidémies ...) pour ralentir la progression de l'athérosclérose et prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires graves, voire mortels (accidents vasculaires cérébraux et des infarctus du myocarde) qui grèvent lourdement le pronostic du claudicant et représente la mesure la plus importante.
- l'amélioration fonctionnelle de la claudication et de la qualité de vie qui en résulte.

Prise en charge systémique (prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires):

La prise en charge de ces patients artéritiques repose sur une prise en charge globale associant :

- 1/ Prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires associés :
 - le tabagisme (sevrage tabagique),
 - la surcharge pondérale (valeur cible IMC<25kg/m²),
 - le diabète (valeur cible HbA1C < 6,5%) ,
 - les dyslipidémies,
 - l'hypertension artérielle.
- 2/ L'activité physique :
L'entraînement à la marche augmente le périmètre de marche d'en moyenne 150% et améliore la qualité de vie. Cette activité doit être pratiquée quotidiennement pendant au moins 30 minutes et doit être proposée à chaque fois que possible ¹¹.
- 3/ Prévention des complications cardiovasculaires :

¹¹ « Recommandations de la société française de cardiologie concernant la pratique de la réadaptation cardiovasculaire chez l'adulte » Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, tome 95, n°10, octobre 2002.

¹² Hankey et al. "Medical treatment of peripheral disease", JAMA février, 1, 2006 ; 295 : 547-553.

Les patients atteints d'AOMI sont des patients à haut risque cardiovasculaire qui nécessitent une prise en charge au long cours associant les trois types de traitement suivants :

- un antiagrégant : aspirine à faible dose (75 à 160 mg/j) qui permet de réduire la mortalité chez ces patients, ou clopidogrel (75 mg/j)
- une statine (valeur cible LDL < 1g/l, équivalent de la prévention secondaire).
- un IEC en augmentant progressivement les doses sous surveillance de la pression artérielle et de la créatininémie (démonstré avec le ramipril à 10 mg /j qui permet de réduire la mortalité chez les patients présentant une artériopathie des membres inférieurs) ou un bêta-bloquant.

Prise en charge symptomatique : les traitements chirurgicaux et médicamenteux :

1/ Revascularisation endovasculaire ou chirurgicale :

En cas de handicap sévère, lorsqu'un programme d'entraînement à la marche n'est pas possible ou en cas d'absence de réponse à l'exercice physique après 3 mois, ou en cas de perturbations importantes des activités quotidiennes, se pose la question d'un geste de revascularisation. L'indication de revascularisation peut être posée plus précocement en cas de lésions sévères menaçantes sans possibilité de développement d'une collatéralité.

2/ Les vasodilatateurs :

L'objectif du traitement médicamenteux de la claudication intermittente est de réduire la gêne fonctionnelle et donc d'améliorer la qualité de vie notamment par une augmentation de la distance de marche.

Selon les recommandations de la HAS⁸, il n'existe pas d'étude ayant montré un effet positif des vasodilatateurs sur les complications systémiques de la maladie, ni sur la prévention à long terme de la dégradation artérielle du membre et le risque d'amputation.

Pour information :

Le cilostazol (sans AMM en France) permet d'améliorer de 35 à 109% le périmètre de marche et d'améliorer les symptômes.

Selon les recommandations de la HAS⁸, le cilostazol est significativement supérieur ($p < 0,001$) au placebo sur des critères intermédiaires seulement (pour le critère distance de marche avec un effet-taille de l'amélioration qui va jusqu'à 2,15 après 3 mois de traitement) mais n'est pas statistiquement différente du placebo en ce qui concerne la distance de gêne.

Le cilostazol est préconisé par les recommandations américaines (ACC/AHA 2006).

3/ Les statines :

Parmi les hypolipémiants, seules les statines ont montré un effet bénéfique dans l'artériopathie des membres inférieurs. La simvastatine et l'atorvastatine ont été les deux molécules les plus étudiées. À côté de leur effet bénéfique systémique sur les événements cardio-vasculaires et la mortalité, toutes deux ont démontré, à un an, un effet bénéfique sur la gêne fonctionnelle des membres inférieurs. Ces molécules sont actuellement sous-utilisées chez les patients atteints d'AOMI.

Certaines études suggèrent un effet des statines, qu'il reste à confirmer, sur la distance de marche.

4.1.4. Intérêt de santé publique

Si l'AOMI est potentiellement grave, l'ifénprodil ne traite pas les formes graves de la maladie. Les données fournies ne permettent pas de juger de l'importance du handicap des patients chez lesquels le médicament permet d'améliorer la distance de marche sans douleur.

L'ifénprodil ne prévient pas les accidents ischémiques. Il n'a pas montré d'impact sur la morbidité ou sur la mortalité.

La quantité d'effet observée du médicament est mal établie et de pertinence clinique discutable.

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

4.1.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans cette indication.

Remarque de la Commission de la Transparence :

Le service médical rendu de cette spécialité est insuffisant dans le traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade II) pour l'ensemble de la population concernée par cette indication, quelles que soient les modalités de prise en charge par l'assurance maladie.

4.2. Traitement des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique dans l'attente d'un traitement chirurgical ou en cas d'impossibilité de celui-ci.

4.2.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée ^{13, 14, 15}

L'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est l'expression d'une pathologie artérielle générale, l'athérosclérose, affectant d'autres territoires comme les artères coronaires, cérébrales, rénales, digestives ainsi que l'aorte.

Les lésions occlusives des artères des membres inférieurs évoluent de façon aiguë ou chronique. L'ischémie permanente chronique (ou ischémie critique) est définie par l'association de douleurs de décubitus ou de troubles trophiques depuis au moins 15 jours avec une pression artérielle systolique inférieure à 50 mmHg à la cheville ou à 30 mmHg à l'orteil. L'ischémie chronique sévère entraîne des douleurs permanentes associées ou non à des troubles trophiques.

L'ischémie aiguë, due à une embolie artérielle ou à une thrombose athéromateuse, entraîne une interruption du flux artériel du membre. Elle est retrouvée chez 0,5 à 1 pour mille patients atteints d'AOMI.

Dans les formes les plus sévères, l'ischémie conduit à la nécrose et à la gangrène du membre.

L'ischémie sévère des membres inférieurs peut donc engager le pronostic vital ; elle peut entraîner un handicap sévère et une altération marquée de la qualité de vie.

¹³ Etude de la prescription et de la consommation des vasodilatateurs en ambulatoire. Afssaps. Septembre 1999.

¹⁴ The American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, "ACC/AHA Guidelines for management of patients with peripheral arterial disease", 2006.

¹⁵ Prise en charge de l'arthériopathie chronique athéroscléreuse des membres inférieurs, HAS 2006.

4.2.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Le laboratoire n'a fourni aucune étude clinique dans cette indication. Une éventuelle quantité d'effet de l'ifénprodil ne peut donc être précisée dans cette indication.

L'ifénprodil n'a démontré ni efficacité sur le délai d'apparition ou de cicatrisation des troubles trophiques, ni qu'il permettait de retarder le recours à une chirurgie mutilante (amputation du membre).

Son effet antalgique n'est pas documenté.

Pour les effets indésirables se reporter au 3.2.

Le rapport efficacité/sécurité est mal établi.

4.2.3. Place dans la stratégie thérapeutique ^{13, 14, 15}

Chez le patient avec un membre inférieur en ischémie permanente chronique, l'objectif thérapeutique immédiat est le sauvetage du membre.

En effet, en l'absence de revascularisation, la plupart des patients présentant une ischémie chronique sévère ont un risque élevé d'amputation à 6 mois.

Le contrôle de la douleur est également très important.

La prise en charge des patients atteints d'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs doit tenir compte du stade évolutif, de la gêne, de la douleur et du handicap.

Le risque cardio-vasculaire général est très élevé et sa prise en charge doit tenir compte des facteurs de risque cardiovasculaire, en particulier le tabagisme, un diabète, une hypertension artérielle et une dyslipidémie.

La prise en charge de l'ischémie sévère (chronique ou aiguë) nécessite une prise en charge pluridisciplinaire, médicale, radiologique et chirurgicale.

Prise en charge globale des patients avec ischémie chronique

1/ Bilan pré-thérapeutique :

La prise en charge d'un patient au stade d'ischémie permanente chronique nécessite une hospitalisation en milieu spécialisé (services de médecine vasculaire) ainsi que de la nécessité d'un environnement de soins infirmiers et de réadaptation spécialisés.

2/ Chirurgie et traitement endovasculaire :

• *Revascularisation* :

Compte tenu du risque majeur d'amputation, la revascularisation s'impose chaque fois qu'elle est possible, après évaluation de la balance bénéfices/risques du geste chirurgical (sauvetage du membre inférieur).

• *Angiographie* :

Une angiographie (conventionnelle ou angio-RM ou angioscanner) est nécessaire en complément de l'écho-Doppler pour choisir la meilleure solution thérapeutique.

3/ Les traitements :

Au stade de l'ischémie critique, le traitement médical est le complément nécessaire de la revascularisation. Il comprend notamment :

- la lutte contre la douleur ;
- le contrôle de l'équilibre hémodynamique général, de l'état ventilatoire et de l'état nutritionnel ;
- la prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique (HBPM), des escarres et des rétractions ;
- le contrôle des surinfections ;
- le repos au lit.

- Prostaglandines et vasodilatateurs :

Les perfusions de prostaglandines sont proposées en cas d'impossibilité de revascularisation ou d'insuffisance de résultat. En l'absence de preuve définitive de leur efficacité, leur prescription ne doit pas conduire à laisser passer le moment optimal d'une amputation. A l'heure actuelle, l'effet thérapeutique des vasodilatateurs dans le traitement des patients ischémiques n'est pas suffisamment démontré.

- Antiagrégants :

Dans les suites immédiates de la mise en place d'une endoprothèse pour AOMI, un traitement associant aspirine (75 à 160 mg/j) et clopidogrel peut être proposé pendant les premières semaines. Au-delà, du fait de l'artériopathie et du risque cardio-vasculaire élevé, le traitement antiagrégant (soit aspirine, soit clopidogrel) est poursuivi au long cours.

Chez les patients ayant bénéficié d'un pontage sous-inguinal, un traitement antiagrégant au long cours est indiqué du fait du risque cardio-vasculaire élevé, mais aussi en raison de son efficacité dans la prévention de l'occlusion des pontages.

- Antivitamines K

Les antivitamines K ne donnent pas de résultats supérieurs à ceux de l'aspirine à faible dose après un pontage sous-inguinal, mais leur risque hémorragique est beaucoup plus élevé (grade B). L'association antivitamine K (INR cible : 2 à 3) et aspirine à faible dose a démontré son efficacité en cas de pontage veineux sous-inguinal à haut risque d'occlusion et d'amputation (matériel veineux de mauvaise qualité, lit d'aval déficient, difficulté technique), mais doit être discutée en raison du risque hémorragique accru, et restreinte à une durée limitée, habituellement inférieure à 1 an.

4/ Réadaptation

Les soins infirmiers et la réadaptation font partie intégrante de la prise en charge des patients en ischémie critique, notamment l'adaptation posturale, la lutte contre l'œdème et la douleur, la prévention de la maladie thrombo-embolique, des rétractions et des escarres.

Prise en charge globale des patients avec ischémie aiguë

En dehors du recours à la chirurgie vasculaire de reconstruction ou à l'angioplastie, la prise en charge des patients atteints d'ischémie aiguë comprend la prescription d'héparine (avec relais si besoin par un antivitamine K), voire d'un agent thrombolytique ou de l'iloprost et d'antalgique en assurant un volume sanguin suffisant.

En conséquence, et en l'absence de données sur la morbi-mortalité et la qualité de vie, l'ifenprodil injectable n'a pas de place dans la prise en charge de l'ischémie sévère des membres inférieurs.

4.2.4. Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi ;
 - de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique,
- cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

4.2.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans cette indication.

Remarque de la Commission de la Transparence :

Le service médical rendu de ces spécialités est insuffisant dans « l'amélioration des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique en association avec le traitement chirurgical et dans l'attente de celui-ci ou en cas d'impossibilité d'un geste chirurgical » pour l'ensemble de la population concernée par cette indication, quelles que soient les modalités de prise en charge par l'assurance maladie.

4.3. CONCLUSION

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