

## ANNEXE 1

### I- Méta-analyse de Backer

Les auteurs ont sélectionné 7 études<sup>1,2,3,4,5,6, 7</sup> selon les critères suivants :

- étude randomisée contrôlée versus placebo avec accès aux données individuelles
- posologie du naftidrofuryl : 600 mg par jour
- étude avec un minimum de 60 sujets et d'une durée  $\geq 3$  mois
- critère de jugement principal : amélioration de la distance de marche indolore (DMI) et critère de jugement secondaire : amélioration de la distance de marche maximale (DMM)

Il s'agit d'études de grade B. Cinq études sur les 7 sélectionnées avaient déjà été décrites dans l'avis du 5 juillet 2006. Les conclusions avaient été les suivantes :

La taille de l'effet du naftidrofuryl associé à des mesures thérapeutiques diverses a été variable selon les essais (gain de 38 à 240 m de DMI et de 30 à 290 m de DMM). Commentaires : L'hétérogénéité des résultats observés ne permet pas de quantifier précisément et de façon pertinente l'efficacité du naftidrofuryl dans cette indication. Certaines études fournies par le laboratoire présentent des faiblesses méthodologiques (absence de calcul du nombre de sujets nécessaires, résultats per protocole, utilisation d'une méthode de mesure de la DMM et DMI non standardisée). De plus, la non-inclusion systématique des patients dont la variabilité était excessive concernant la distance de marche pose le problème de la généralisation des résultats à cette sous-population. (cf. avis de réévaluation du SMR, 2006)

Par rapport à l'avis de réévaluation de 2006, le laboratoire dispose des résultats de deux nouvelles études randomisées contre placebo : les études Kriessmann et al. (1988) et Moody et al. (1994).

- Dans l'étude Kriessmann et al, une différence significative a été observée en faveur du groupe traité par naftidrofuryl (gain de 49 m,  $p < 0,05$ ). Mais la transposabilité de ce résultat est limitée par la durée courte de la phase comparative de l'étude, une durée minimale de 6 mois de traitement étant préconisée pour évaluer l'efficacité dans cette indication<sup>8</sup>. L'étude Moody et al n'a pas été prise en compte dans l'analyse principale de la méta-analyse en raison de ses faiblesses méthodologiques. Ses résultats ont néanmoins été pris en compte dans l'analyse de la sensibilité.

- Cette méta-analyse est basée sur les données individuelles des patients. Une hétérogénéité inter études a été mise en évidence ( $p < 0,001$ ).

- L'analyse, effectuée sur 5 études, a concerné 1 083 patients (placebo : 531, naftidrofuryl : 552). Une amélioration significative en faveur du naftidrofuryl sur le critère principal de jugement a été observée (risque relatif : 1,37 ; IC<sub>95%</sub> [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<sub>95%</sub> [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.

<sup>1</sup> Adhoute G et al. Naftidrofuryl in chronic arterial disease. Results of a six month controlled multicenter study using Naftidrofuryl tablets 200 mg. *Angiology*. 1986 Mar;37(3 Pt 1):160-7.

<sup>2</sup> Adhoute G. Treatment of stage II chronic arterial disease of the lower limbs with the serotonergic antagonist naftidrofuryl: results after 6 months of a controlled, multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 3:S75-80.

<sup>3</sup> Bocalon et al. Effect of naftidrofuryl on physiological walking distance in patients with intermittent claudication. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2001 Apr;50(3):175-82.

<sup>4</sup> Kieffer E et al. A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication. Findings of the Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS). *Int Angiol*. 2001 Mar;20(1):58-65.

<sup>5</sup> Kriessmann A, Neiss A. Clinical effectiveness of naftidrofuryl in intermittent claudication. *Vasa Suppl*. 1988;24:27-32.

<sup>6</sup> Maass et al. Naftidrofuryl in arterial occlusive disease. Controlled multicenter double-blind study with oral administration. *Dtsch Med Wochenschr*. 1984 May 11;109(19):745-50.

<sup>7</sup> Moody et al. An evaluation of patients with severe intermittent claudication and the effect of treatment with naftidrofuryl. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;23 Suppl 3:S44-7.

<sup>8</sup> EMEA. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of peripheral arterial occlusive disease. CPMP/EWP/714/98 rev 1.

Sachant que la distance de marche moyenne au début de l'étude était de 200 m, ce résultat correspond donc à une augmentation d'au moins 100 m de cette distance.

- Globalement le naftidrofuryl a été bien toléré. Les effets indésirables digestifs ont été significativement plus fréquents avec le naftidrofuryl (différence de 2,85% ; IC<sub>95%</sub> [0,78 ; 4,91]).

- Les auteurs ont conclu à un effet statistiquement et cliniquement significatif du naftidrofuryl sur la distance de marche dans la claudication intermittente de stade II.

- Cependant, certaines limites des études doivent être considérées : la taille limitée des échantillons, l'hétérogénéité des études et aussi l'utilisation concomitante de médicaments actifs dans la prévention cardiovasculaire (antiplaquettaire, statine...) ayant un effet sur la distance de marche.

#### Notes d'évaluation

Résumé des études non évaluées dans les précédents avis

#### **Etude Moody et al.**

##### Méthodologie :

Etude randomisée, en double aveugle versus placebo conduite chez 188 patients pendant 24 semaines.

##### Critères d'inclusion :

- âge moyen : 63 ans (40-80 ans)
- claudication stable (stable étant défini par aucun changement significatif dans la sévérité des symptômes durant les 6 mois précédents)

##### Traitement :

Naftidrofuryl fumarate 316,5mg X2/j (n=85) versus placebo (n=95) pendant 24 semaines après un sevrage thérapeutique de 4 semaines.

##### Critère de jugement :

- distance de marche indolore (DMI) et maximale (DMM) sur tapis roulant dans des conditions standardisées (pente de 10%, vitesse de 3 km/h)
- indices de pression.

##### Résultats : analyse en ITT

La DMI moyenne à l'état initial était de 61 m.

La DMM à l'état initial était de 110 m.

L'amélioration moyenne de la DMI du groupe traité par le naftidrofuryl n'a pas été significative par rapport au groupe sous placebo (58% vs 43%, p=0,063).

L'amélioration moyenne de la DMM du groupe traité par le naftidrofuryl n'a pas été significative par rapport au groupe sous placebo (40% vs 29%, p=0,269).

A noter qu'il n'y a aucune différence significative au niveau des indices de pression entre les deux groupes.

Un index combinant les critères DMI, DMM et indice de pression (succès si le patient a amélioré les 3 critères, échec le cas échéant) a montré une différence significative en faveur du groupe traité par le naftidrofuryl (44% vs 29%, p=0,047).

Le naftidrofuryl a été bien toléré, des troubles digestifs ont été signalés chez 10 patients. Un arrêt de traitement pour cause de nausées a été observé dans le groupe traité par le naftidrofuryl.

Conclusion :

Cette étude ne montre pas d'amélioration avec le naftidrofuryl sur les critères DMI et la DMM.

**Etude Kriessmann**

(Publication de cette étude en allemand)

Méthodologie

Etude randomisée, en double aveugle versus placebo conduite chez 274 patients pendant 12 semaines.

Critères d'inclusion :

- âge : 40-70 ans
- AOMI de stade II depuis au moins 6 mois

Traitement :

Naftidrofuryl 300mg X2/j (n=71) versus placebo (n=65) pendant 12 semaines après un sevrage thérapeutique de deux semaines.

Critère de jugement :

- distance de marche indolore (DMI) sur tapis roulant avec une pente de 7% à 5 km/h
- indices de pression.

Résultats

L'amélioration de la DMI a été observée avec le groupe traité par le naftidrofuryl (91,85 m) et dans le groupe sous placebo (42,38 m). Une différence significative a été observée en faveur du groupe de traitement (gain de 49 m,  $p<0,05$ ).

Conclusion :

Une amélioration de la DMI a été observée, mais la transposabilité de ces résultats est limitée par la durée courte de la phase comparative de l'étude.

II- Revue systématique Goldsmith

Cette revue de la littérature a pris en compte 7 études ; six ont déjà décrites dans les précédents avis de la transparence (avis de réévaluation du 25 février 2004 et du 5 juillet 2006 et), la septième a été prise en compte dans les recommandations de la HAS datant de 2006.