



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 juillet 2007

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 2 juillet 2001 par arrêté publié au JO du 25 novembre 2001

VECTARION 50 mg, comprimé pelliculé sécable
Boîte de 30 comprimés (CIP: 326 137-9)

SERVIER

Bismésilate d'almitrine
Code ATC : R07AB07

Liste II

Date de l'AMM : 10 décembre 1982

Date des rectificatifs d' AMM :

- 2 mai 1986 (introduction du schéma posologique séquentiel)
- 11 septembre 2003 (précisions sur le schéma posologique séquentiel et les insuffisants rénaux, sur les contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi en rapport avec les neuropathies périphériques)

Motif de la demande : Renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Bismésilate d'almitrine

1.2. Indications

Insuffisance respiratoire avec hypoxémie en rapport avec une bronchite chronique obstructive.

1.3. Posologie

La posologie est de 50 à 100 mg (1 à 2 comprimés par jour), répartis en deux prises pendant les principaux repas. Après un traitement initial de trois mois, il conviendra de respecter le schéma séquentiel : un mois d'arrêt de traitement pour deux mois de traitement.

Il peut être nécessaire d'adapter le traitement selon le poids du malade et/ou d'éventuels effets indésirables :

- selon le poids du malade : chez les patients d'un poids inférieur à 50 kg, il est recommandé de prescrire un seul comprimé à 50 mg par jour,
- selon d'éventuels effets indésirables : (cf rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi du RCP).

Insuffisant rénal :

Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez l'insuffisant rénal.

L'administration de VECTARION est compatible avec une oxygénothérapie associée.

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

Avis des commissions du 27 avril 1983, 11 septembre 1985, 15 février 1989 et 26 mai 1993 :

C'est une molécule originale dont la propriété essentielle est d'augmenter la quantité d'oxygène circulant, alors que la quantité inhalée reste inchangée.

La commission avait émis un avis favorable à l'inscription et au maintien de l'inscription de VECTARION dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la commission du 4 février 1998 :

Compte tenu que VECTARION induit à une amélioration des gaz du sang, que le schéma séquentiel a permis une diminution des effets indésirables (notamment des neuropathies périphériques) et qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, dans ces conditions, la place de VECTARION dans la stratégie thérapeutique est reconnue chez des patients hypoxiques avant oxygénothérapie.

Avis de la commission du 23 mars 2000 :

Réévaluation du SMR des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Le niveau de service médical rendu par la spécialité VECTARION 50 mg, comprimé pelliculé, est important.

Ce niveau de service médical rendu correspond à une utilisation de la spécialité uniquement chez les patients ayant une PaO₂ comprise entre 55 et 65 mmHg.

Avis de la commission du 4 avril 2001 :

Le niveau de service médical rendu par la spécialité VECTARION 50 mg, comprimé pelliculé, est important.

Ce niveau de service médical rendu correspond à une utilisation de la spécialité uniquement chez les patients ayant une PaO₂ comprise entre 55 et 65 mmHg.

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

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2007)

R07AB07

R : Système respiratoire
07 : Autres médicaments de l'appareil respiratoire
A : Autres médicaments de l'appareil respiratoire
B : Stimulants respiratoires
07 : Almitrine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

VECTARION est le seul médicament de sa classe pharmaco-thérapeutique indiqué dans l'insuffisance respiratoire chronique avec hypoxémie en rapport avec une bronchite chronique obstructive.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'oxygénothérapie est indiquée dans la correction des hypoxies d'étiologies diverses nécessitant une oxygénothérapie normobare ou hyperbare.

La prise en charge concerne les patients ayant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) lorsqu'à distance d'un épisode aigu, et sous réserve d'une prise en charge thérapeutique optimale (c'est-à-dire associant arrêt du tabac, bronchodilatateurs et kinésithérapie), la mesure des gaz du sang artériels en air ambiant, réalisée à deux reprises a montré :

- soit une PaO₂ inférieure ou égale à 55 mm Hg ;
- soit une PaO₂ comprise entre 56 et 59 mm Hg, associée à un ou plusieurs éléments suivants :
 - une polyglobulie (hématocrite supérieure à 55 %) ;
 - des signes cliniques de cœur pulmonaire chronique ;
 - une hypertension artérielle pulmonaire (pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure ou égale à 20 mm Hg) ;
 - une désaturation artérielle nocturne non apnéique, quel que soit le niveau de la PaCO₂.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie depuis le précédent avis de la commission (4 avril 2001). Ci-après sont rappelées les données précédentes.

L'efficacité de VECTARION 50 mg a été évaluée dans 6 études^{1,2,3,4,5,6}, randomisées, en double-aveugle, versus placebo, chez des patients atteints de BPCO avec hypoxémie (voir tableau des principales caractéristiques ci-après). Seuls les résultats des études ayant utilisé le schéma posologique séquentiel, correspondant à l'AMM actuelle, seront présentés.

¹ Voisin C, Howard P and Ansquer JC

Almitrine bismesilate: a long term-placebo-controlled double-blind study in COAD

Bull Eur Physiopathol Respir 1987;23(S-11):169-82

² Barkan I, Vrhovac B, Stangl B, Tabori D, Ivcevic A, Todric V and Kandare F

Double-blind placebo controlled clinical trial of almitrine bismesilate in patients with chronic respiratory insufficiency

Eur J Clin Pharmacol 1990;38:249-53

³ Bardsley PA, Howard P, Tang O et al.

Sequential treatment with low dose almitrine bismesylate in hypoxaemic chronic obstructive airways disease. Eur Respir J 1992;5:1054-61

⁴ Weitzenblum E, Arnaud F et Bignon J et al.

Administration séquentielle d'une posologie réduite d'almitrine à des malades BPCO. Etude multicentrique contrôlée

Rev Mal Resp 1992,9 :455-63

⁵ Bardsley PA, Howard P, De Backer W, Vermeire P, Mairesse M, Ledent C, Radermecker M

Two years treatment with almitrine bismesilate in patients with hypoxic chronic obstructive airways disease

Eur Respir J 1991 ;4 :308-10

⁶ Gorecka D, Sliwinski P, Palasiewicz G, Pachocki, Zielinski J and the Almitrine Study Group

Effects of almitrine bismesylate on arterial blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease and moderate hypoxaemia

Resp 2003;70:275-283

Principales caractéristiques des études cliniques disponibles ayant étudié l'efficacité de l'almitrine :

Auteur	Objectifs	Durée	Patients	Patients inclus	Schéma posologique de l'almitrine	Critères de jugement d'efficacité
Voisin (1987)	Efficacité et tolérance de l'almitrine à long terme.	1 an	Patients ayant une BPCO stable avec hypoxémie, avec ou sans emphysème : - VEMS < 70% de la valeur théorique - $25\% \leq \text{VEMS/CV} \leq 65\%$ - $45 \text{ mmHg} \leq \text{PaO}_2 \leq 65 \text{ mmHg}$ - $35 \text{ mmHg} \leq \text{PaCO}_2 \leq 60 \text{ mmHg}$	n=701	100 à 200 mg/j par palier de 50 mg selon réponse au traitement	Dyspnée, hospitalisations, gazométrie, explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), radio thorax, ECG. Examens biologiques
Barkan (1988)	Efficacité et acceptabilité de l'almitrine.	3 mois	idem	n=40	100 mg 2x/j	Dyspnée, hospitalisations, gazométrie, EFR, radio du thorax, ECG.
Bardsley (1989)	Etudier le maintien à 2 ans de l'efficacité obtenue à 1 an sur les critères gazométriques.	2 ans	idem	n=89	100 à 200 mg/j	Gazométrie, EFR.
Weitzenblum (1988)	Efficacité du schéma d'administration séquentielle de l'almitrine.	1 an	idem	n=102	100 mg 2x/j en schéma séquentiel (2 mois de traitement / 1 mois d'arrêt)	Dyspnée, gazométrie, EFR.
Bardsley (1991)	Efficacité de doses réduites d'almitrine dans la BPCO avec hypoxémie.	Almitrine ou placebo pendant 6 mois puis almitrine pendant 6 mois	- VEMS > 0,6 L - $50 \text{ mmHg} \leq \text{PaO}_2 \leq 65 \text{ mmHg}$ - $35 \text{ mmHg} \leq \text{PaCO}_2 \leq 60 \text{ mmHg}$	n=85	<u>0 à 6 mois</u> : 50 à 100 mg/j en traitement séquentiel (2 mois de traitement / 1 mois d'arrêt) <u>6 à 12 mois</u> : traitement séquentiel (2 mois de traitement / 1 mois d'arrêt)	Dyspnée, hospitalisations, poussées de surinfection, gazométrie, EFR
Zielinski (1998)	Confirmer que l'almitrine, en traitement séquentiel, prévient ou au moins, ralentit le déclin de la PaO_2 chez les patients ayant une BPCO avec hypoxémies et étudier l'effet sur la PaCO_2 .	1 mois de pré-inclusion puis 12 mois de traitement	- BPCO stable pendant la période de pré-inclusion - VEMS < 70% de la valeur théorique - $25\% \leq \text{VEMS/CV} \leq 70\%$ - $55 \text{ mmHg} \leq \text{PaO}_2 \leq 65 \text{ mmHg}$	n=128 pré-sélectionnés n=115 randomisés	<u>Pré-inclusion</u> : placebo <u>12 mois de traitement</u> avec almitrine ou placebo en traitement séquentiel : 3 mois de traitement/1 mois d'arrêt puis 2 mois de traitement/1 mois d'arrêt jusqu'à 12 mois.	<u>Critère principal</u> : PaO_2 sous air ambiant à M0, M3, M6, M9 et M12 <u>Critères secondaires</u> : PaCO_2 , EFR, dyspnée

Résultats des études :

Weitzenblum (1988) :

Après 12 mois de traitement, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'almitrine et le placebo sur le score de dyspnée, la PaCO₂, le volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) la capacité vitale (CV) et le rapport VEMS/CV.

L'almitrine a été supérieure au placebo (p=0,003) sur la PaO₂ qui a augmenté de 59,1±0,7 à 65,8±1,6 mmHg sous almitrine et de 58,4±1,2 à 60,2±1,8 mmHg sous placebo.

Bardsley (1991) :

Dans cette étude, l'almitrine a été utilisée à dose réduite selon un schéma séquentiel.

Après 6 mois de traitement, la dyspnée, mesurée sur une échelle visuelle analogique (EVA) et par le test de marche de 6 min, est restée stable dans le groupe almitrine mais elle s'est dégradée dans le groupe placebo. La différence observée entre les groupes, pour ces deux critères, était significative.

	Almitrine		Placebo		p
Dyspnée :	Valeur initiale	6 mois	Valeur initiale	6 mois	
EVA (mm)	23,4 ± 18,4	22,1 ± 18,9	19,8 ± 21,2	30,7 ± 24,2	<0,05
Test de marche (m)	305 ± 90	305 ± 105	318 ± 102	279 ± 97	<0,05

Le VEMS et la CVF (capacité vitale forcée) n'ont pas été améliorés ni sous almitrine, ni sous placebo.

La PaO₂ a augmenté de 58,8±5,5 à 64,7±10,4 mmHg sous almitrine alors qu'elle est restée inchangée sous placebo. La différence observée entre les groupes est significative (p<0,01). La PaCO₂ est restée stable dans les 2 groupes.

Zielinski (1998) :

Après 12 mois de traitement, la variation de la PaO₂ en air ambiant (critère principal de jugement), a été de 3,2±6,6 mmHg sous almitrine versus -0,15±6,3 mmHg sous placebo. La différence observée entre les traitements (3,4 mmHg, IC_{95%}=[1,4 ; 5,3]) est statistiquement significative (p=0,003) mais n'atteint pas de seuil de pertinence clinique prédéfini (5 mmHg).

Aucune différence significative entre almitrine et placebo n'a été mise en évidence sur les autres critères de jugement : PaCO₂, PaO₂ en réponse au test à l'oxygène, examens spirométriques et dyspnée.

4.2. Effets indésirables/Sécurité

Le RCP de VECTARION a été modifié le 2 mai 1986 après le rapport d'une enquête de pharmacovigilance (1985) et la notification de 151 observations de neuropathies périphérique et/ou amaigrissement sous almitrine, pour ajouter ces effets indésirables et introduire le traitement séquentiel : un mois d'arrêt de traitement pour deux mois de traitement. Une actualisation de l'enquête a été réalisée en 2000. Il a été observé une diminution de la fréquence de notification de ces deux effets indésirables. La moyenne du nombre de mois-traitements pour une atteinte neurologique périphérique avec ou sans perte de poids a été de 1 cas pour 5617 patients traités pour la période 1986-1989 et de 1 cas pour 35451 patients traités pour la période 1990-1999. La perte de poids a été rapportée avec une incidence comparable.

La Commission Nationale de Pharmacovigilance a conclu le 13 mars 2001 que « L'almitrine est une molécule originale qui ne peut être comparée à aucun médicament existant dans l'insuffisance respiratoire avec hypoxémie en rapport avec une bronchite chronique obstructive. La démonstration de l'efficacité de VECTARION sur la morbidité chez les

patients insuffisants respiratoires est considérée comme probante. Enfin, la neuropathie périphérique est un effet indésirable rare du VECTARION ».

Le RCP actuel précise que ces effets indésirables ont été observés avec des traitements longs, supérieurs à 1 an. Le traitement doit être interrompu en cas de perte de poids ou de symptômes témoignant de l'existence de paresthésies : fourmillements, picotements, engourdissements persistants au niveau des membres inférieurs.

Les autres effets indésirables mentionnés dans le RCP sont : nausées, brûlures et pesanteurs épigastriques, troubles dyspeptiques, troubles du transit, insomnie, somnolence, agitation, anxiété, palpitations, sensations de vertige, perception consciente des mouvements respiratoires. Ces effets indésirables sont classés comme rares.

Aucun effet indésirable non mentionné dans le RCP n'a été détecté lors des PSUR couvrant les années 1997 à 2006.

4.3. Conclusion

Parmi les données cliniques disponibles, trois études versus placebo (randomisées, en double-aveugle) ont évalué l'efficacité de l'almitrine administrée selon un schéma posologique séquentiel, chez des patients atteints de BPCO stable avec hypoxémie. Dans ces conditions, l'almitrine a amélioré de façon statistiquement significative la PaO₂ d'environ 3 à 5 mmHg par rapport au placebo et, dans une étude sur trois, la dyspnée (environ 10 mm sur l'EVA et 40 m au test de marche de 6 min). En revanche, aucune supériorité par rapport au placebo n'a été observée sur la PaCO₂ et les paramètres spirométriques.

L'efficacité de l'almitrine n'a donc été démontrée que sur la réduction de l'hypoxémie et cet effet est modeste. Aucun bénéfice n'a été démontré sur les paramètres spirométriques, les paramètres cliniques (dyspnée, hospitalisations pour décompensation, exacerbations nécessitant un traitement antibiotique). Les effets sur la qualité de vie, le délai jusqu'à la mise sous oxygénothérapie et la mortalité n'ont pas été étudiés.

La modification du schéma posologique en traitement séquentiel a permis de réduire la fréquence des neuropathies périphériques. Ces effets indésirables sont maintenant considérés comme rares par la commission Nationale de Pharmacovigilance.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données de prescription IMS-EPPM DOREMA (cumul mobile annuel février 2007), VECTARION 50 mg, comprimé a fait l'objet de 39.000 prescriptions.

La posologie moyenne journalière observée, 1,5 comprimé/jour, est conforme au RCP.

VECTARION 50 mg, comprimé a été majoritairement prescrit dans des insuffisances respiratoires aiguës ou chroniques (57%) et les maladies pulmonaires obstructives chroniques autres que les emphysèmes (25%).

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.

L'almitrine a montré un effet positif sur la PaO₂. Toutefois cet effet est modeste et l'almitrine n'est recommandée dans aucune situation clinique dans la mesure où elle n'a pas apporté de réponse aux objectifs du traitement des BPCO qui sont :

- la diminution des symptômes
- la prévention de la progression de la maladie
- l'amélioration de la tolérance à l'exercice
- l'amélioration de la qualité de vie
- la prévention et le traitement des complications et des exacerbations
- la réduction de la mortalité liée à la BPCO

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

Il existe une alternative médicamenteuse, l'oxygénothérapie, lorsque l'hypoxémie (entre 55 et 60 mmHg) est associée à une polyglobulie ou des signes cliniques de cœur pulmonaire chronique ou une hypertension artérielle pulmonaire ou une désaturation artérielle nocturne non apnéique.

Le service médical rendu par la spécialité VECTARION 50 mg, comprimé pelliculé, est faible.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

6.2.1. Stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de la Société de pneumologie de langue française (2003) et le consensus international GOLD, « Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease » (actualisation 2006) :

La BPCO se définit comme une maladie chronique et lentement progressive caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens.

Aucune thérapeutique médicamenteuse ne permet de modifier le déclin à long terme de la fonction pulmonaire qui est la caractéristique spécifique de cette maladie. L'arrêt du tabagisme, seule mesure susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'insuffisance respiratoire, est un objectif prioritaire quel que soit le stade de la maladie (grade A).

La recherche et la prévention d'une éventuelle exposition respiratoire aux polluants professionnels font également partie des premières mesures à mettre en œuvre (grade A).

La réhabilitation et la kinésithérapie ont une place importante dans la prise en charge des malades atteints de BPCO.

En dehors des exacerbations, les médicaments utilisés dans la BPCO visent à diminuer les symptômes et à réduire les complications.

Les bronchodilatateurs (bêta-2 agonistes et anticholinergiques) pris à la demande ou en continu constituent le principal traitement symptomatique de la BPCO (grade A). Les théophyllines peuvent être utilisées en cas de difficulté d'utilisation des bronchodilatateurs inhalés ou d'amélioration insuffisante de la dyspnée mais l'index thérapeutique de ces molécules est étroit.

Les bêta-2 agonistes de longue durée d'action et les anticholinergiques sont recommandés chez les patients utilisant les bronchodilatateurs de façon pluriquotidienne (grade C).

Les corticoïdes inhalés ne peuvent être employés que conjointement à un bronchodilatateur de longue durée d'action chez les patients atteints de BPCO sévère avec un VEMS < 50 % de la valeur théorique et des exacerbations répétées malgré un traitement bronchodilatateur continu. En France, seul le budésonide et la fluticasone ont l'AMM dans cette indication, au sein d'une association fixe avec un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.

L'oxygénothérapie est réservée aux patients ayant une BPCO lorsque, à distance d'un épisode aigu, et sous réserve d'une prise en charge thérapeutique optimale (c'est-à-dire associant arrêt du tabac, bronchodilatateurs et kinésithérapie), la mesure des gaz du sang artériels en air ambiant, réalisée à deux reprises a montré :

- soit une PaO_2 inférieure ou égale à 55 mm Hg ;
- soit une PaO_2 comprise entre 56 et 59 mm Hg, associée à un ou plusieurs éléments suivants :
 - une polyglobulie (hématocrite supérieure à 55 %) ;
 - des signes cliniques de cœur pulmonaire chronique ;
 - une hypertension artérielle pulmonaire (pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure ou égale à 20 mm Hg) ;
 - une désaturation artérielle nocturne non apnéique, quel que soit le niveau de la PaCO_2 .

L'oxygénothérapie est le seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité sur la survie et la qualité de vie, en cas d'insuffisance respiratoire chronique.

6.2.2. Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Les objectifs du traitement des BPCO sont :

- diminuer les symptômes
- prévenir la progression de la maladie
- améliorer la tolérance à l'exercice
- améliorer la qualité de vie
- prévenir et traiter les complications et les exacerbations
- réduire la mortalité liée à la BPCO

L'amélioration de la PaO_2 (transitoire et réversible à l'arrêt du traitement) ne fait pas partie des objectifs thérapeutiques essentiels de la BPCO.

Selon les recommandations de la SPLF (2003), l'administration d'almitrine atténue l'hypoxémie chez certains malades (grade B). L'incidence de ces résultats sur la qualité de vie et l'espérance de vie doit faire l'objet d'études complémentaires.

Selon le consensus GOLD (2006), l'almitrine par voie orale a montré son efficacité pour améliorer l'oxygénation mais à degré moindre par rapport à l'oxygénothérapie. L'almitrine n'a pas montré d'effet sur la survie et la qualité de vie et dans des études cliniques ayant inclus un grand nombre de patients, il a été mis en évidence des effets indésirables graves, en particulier des neuropathies périphériques. Par conséquent, l'almitrine n'est pas recommandée en traitement continu chez les patients avec une BPCO stable (grade B).

L'almitrine, n'est donc recommandée dans aucune situation clinique spécifique.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

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

6.3.1. Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

6.3.2. Taux de remboursement

35%