

AVIS DE LA COMMISSION

Avis du 25 février 2004

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale du 4 août 2003, la Commission réexamine les spécialités :

PRAXILENE 100 mg, gélules
Boîte de 20

PRAXILENE 200 mg, comprimés pelliculés
Boîtes de 20 et 90

Laboratoire LIPHA SANTE

naftidrofuryl

Conditions actuelles de prise en charge : Sécu. soc. (65%) ; Coll.

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu par la spécialité

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

naftidrofuryl

1.2. Indications remboursables

- Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade 2).
- Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) chez l'adulte.
- Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud
- Suites d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques

2. DONNEES DISPONIBLES

Les données fournies en 2003 par le laboratoire ne concernent que l'indication dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade 2).

Etudes randomisées en double aveugle versus placebo :

ETUDES REALISEES SELON LES RECOMMANDATIONS EUROPEENNES DE 1987 :

Etude MAASS (1980-1983)

Naftidrofuryl 200 mg x3/j *versus* placebo.

N (analyse en ITT) = 138 patients.

Durée de l'étude : 3 mois (après sevrage thérapeutique de 1 mois).

Age moyen : 57 ans (40-70 ans).

Critères d'inclusion :

- AOMI de stade 2 depuis au moins 6 mois.
- distance de marche indolore sur tapis roulant : 100 à 300 m.
- patients dont la distance de marche n'a pas varié de plus de 30 %

Critères de jugement :

- distances de marche indolore (DMI) et maximale (DMM) sur tapis roulant dans des conditions standardisées (pente 10%, vitesse 5 km/h).

Résultats :

Augmentation de la moyenne géométrique de la distance de marche indolore de 46% dans le bras naftidrofuryl (N = 72) *versus* 16% dans le bras placebo (N = 66) avec une différence de 30% entre les deux bras ($p < 0,003$), et avec un gain en mètres de l'ordre de 40 m en faveur du bras traité.

Le gain est de l'ordre de 30 m en faveur du bras traité pour la distance de marche maximale.

Cette efficacité est donc marginale.

Etude ADHOUTE (1982-1984)

Naftidrofuryl 200 mg x 3/j *versus* placebo

N = (analyse en ITT) : 143 patients.

Durée de l'étude : 6 mois (après sevrage thérapeutique de 1 mois).

Age moyen : 59 ans (40-70 ans).

Critères d'inclusion :

- AOMI de stade 2 depuis au moins 6 mois.
- distance de marche indolore sur tapis roulant : 150 à 300 m.
- patients dont la distance de marche n'a pas varié de plus de 20 % durant la période de sevrage thérapeutique.

Critères de jugement :

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

Résultats :

Après 6 mois de traitement, le DMI augmente de 65% dans le bras naftidrofuryl (N = 79) *versus* 33% dans le bras placebo (N = 64), soit une différence de plus de 30% entre les deux groupes ($p < 0,001$), ce qui représente un gain en mètres de l'ordre de 65 m en faveur du bras traité.

Cette efficacité est donc très modeste.

Etude ADHOUTE/BOCCALON (1985-1989)

Naftidrofuryl 316,5 mg x 2/j *versus* placebo

N (analyse en ITT) = 170.

Durée de l'étude : 6 mois (après sevrage thérapeutique de 1 mois).

Age moyen : 60 ans (40-70 ans).

Critères d'inclusion :

- AOMI de stade 2 depuis au moins 6 mois.
- distance de marche indolore sur tapis roulant : 150 à 300 m.
- patients dont la distance de marche n'a pas varié de plus de 20 % durant la période de sevrage thérapeutique.

Critère de jugement :

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

Résultats :

L'augmentation de la moyenne géométrique de la distance de marche indolore est de 59 % dans le bras naftidrofuryl (N = 85) versus 26 % dans le bras placebo (N = 85) soit une différence de plus de 30% entre l'évolution entre les deux bras ($p = 0,005$), ce qui représente un gain en mètre en faveur du bras traité de l'ordre de 60 m.

De même, le gain est de l'ordre de 115 m en faveur du bras traité pour la distance de marche maximale.

Cette efficacité est donc modeste.

ETUDES REALISEES SELON LES RECOMMANDATIONS EUROPEENNES DE 1995 :

Etude NCIS - Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study – A. BAHNINI (1996-1999).
(données nouvelles depuis la dernière évaluation du service médical rendu)

Naftidrofuryl 200 mg x 3/j *versus* placebo

N (analyse en ITT) = 181 patients.

Durée de l'étude : 6 mois, puis période de suivi sans traitement de 6 mois (sevrage thérapeutique de 1 mois au préalable).

Age moyen : 67 ans (35-85 ans).

Critères d'inclusion :

- AOMI stade 2 depuis au moins 6 mois
 - patients ayant déjà bénéficié d'une rééducation à la marche.
 - distances de marche indolore et maximale sur tapis roulant : 100 à 300 m.
 - patients dont la distance de marche n'a pas varié de plus de 25 % durant la période de sevrage thérapeutique.
- Tout patient présentant une observance au traitement inférieure à 75%, pendant la période d'inclusion de 1 mois sous placebo, a été exclu.

Critères de jugement :

- distances de marche indolore (DMI) et maximale (DMM) sur tapis roulant dans des conditions standardisées (pente 10%, vitesse 3,2 km/h).

Résultats :

Après 6 mois de traitement, on observe :

- une augmentation de la moyenne géométrique du DMI de 92% dans le bras naftidrofuryl *versus* 17% dans le bras placebo ($p < 0,001$), avec un gain de l'ordre de 130 m en faveur du bras traité.
- une augmentation de la moyenne géométrique du DMM de 83% dans le bras naftidrofuryl *versus* 14% dans le bras placebo, avec un gain de l'ordre de 130 m en faveur du bras traité ($p < 0,001$).

N.B. L'écart type sur la mesure de la distance de marche est de l'ordre de 60 m.

Cette efficacité est modérée.

A la suite de la période de suivi de 6 mois sans traitement : les distances de marche des patients du bras naftidrofuryl ont diminué significativement. Ce résultat est en faveur d'un effet pharmacologique du naftidrofuryl, mais non thérapeutique.

Pertinence clinique des résultats de ces études :

Il n'existe pas d'étude ayant établi un lien entre l'amélioration de la distance de marche et un bénéfice en termes d'autonomie de marche dans les conditions de la vie courante, ce qui rend difficile l'appréciation de la taille de l'effet réel pour le patient.

D'autant que les patients sélectionnés (randomisés) dans ces études sont tous de « bons observants ».

La durée des essais n'excède pas 6 mois.

Sauf dans l'étude NCIS, on ne sait pas si les patients ont bénéficié d'un programme de marche bien conduit, avant ou durant la réalisation de l'étude.

La généralisation des résultats souffre de conditions d'inclusion trop restrictives et le milieu hospitalier nécessaire pour le recours à l'utilisation du tapis roulant apporte un biais de sélection.

Globalement la quantité d'effet observé est minime.

**Etude APIEC (Artériopathie Praxilene Independence Evenements Critiques).
H. BOCCALON (1996-1999).**

(données nouvelles depuis la dernière évaluation du service médical rendu)

Naftidrofuryl 200 mg x 3/j versus placebo

N (analyse en ITT) = 168 patients.

Durée de l'étude : 12 mois.

Age moyen : 65 ans (40-80 ans).

NB. Cette étude cherche à établir le bénéfice pour le patient lié à la prise du naftidrofuryl, dans des conditions de marche naturelle (et non standardisée).

Critères d'inclusion :

- AOMI stade 2 avec un index de pression systolique (IPS) compris entre 0,60 et 0,90 ;
- distance de marche indolore subjective inférieure à 500 m.

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement médical optimum comprenant la prescription d'un antiagrégant plaquettaire, une proposition thérapeutique active et soutenue vis-à-vis du tabagisme, ainsi que des exercices physiques.

NB. La prévalence des patients diabétiques est plus élevée dans le bras naftidrofuryl (11 patients diabétiques de plus dans le bras traité).

Critères de jugement :

- *distances de marche indolore (DMI) et maximal (DMM) mesuré à l'aide du dispositif de mesure [®]PADHOC; 4 mesures ont été effectuées à J0, J90, J180 et J360.

Cet appareil mesure la distance intermalléolaire par télémétrie ultrasonique (holter de marche). Il permet d'effectuer une mesure de la distance de marche « non standardisée », le patient marchant au rythme qu'il souhaite.

- l'index de pression systolique (IPS).

* : A noter que c'est la variation de la distance de marche Δ DP (entre les visites initiale DP₀ et finale DP_f), rapportée à la DP initiale : Δ DP/DP₀ qui est mesurée.

Résultats :

Après 12 mois de traitement, on observe :

- une augmentation de la moyenne géométrique du DMI de 107% dans le bras naftidrofuryl *versus* 12% dans le bras placebo (p<0,001), avec un gain de l'ordre de 230 m en faveur du bras traité.
- une augmentation de la moyenne géométrique du DMM de 74% dans le bras naftidrofuryl *versus* 1% dans le bras placebo (p<0,001), avec un gain de l'ordre de 290 m en faveur du bras traité.

RQ. L'IPS augmente de 9% dans le bras naftidrofuryl et de 4% dans le bras placebo.

Pertinence clinique des résultats :

La mesure de la distance de marche est réalisée au cabinet de l'angéologue.

La question de la traduction en terme d'autonomie de marche pour le patient dans les conditions de la vie courante reste posée ainsi que la taille réelle de l'effet observé pour le patient. D'autant que les patients sélectionnés sont tous de « bons observants ».

Le gain observé dans cette étude semble plus important que dans les études précédemment citées.

Ce résultat pourrait s'expliquer par une prise en charge médicale optimale des patients (antiagrégants plaquettaires, lutte contre le tabagisme, exercice physique).

Enfin, pour l'ensemble des études précédemment décrites, l'élimination systématique des patients dont la variabilité est excessive (pour la mesure de la distance de marche) pose le problème de la généralisation des résultats à cette sous-population.

Résumé des études présentées :

Distance de marche indolore (DMI)

Etude	naftidrofuryl	placebo	Variation naftidrofuryl vs placebo	Significativité naftidrofuryl vs placebo
MAASS 3 mois	N= 72 DMI initiale : 130 m DMI finale : 188 m Ä : 58 m	N= 66 DMI initiale : 130 m DMI finale : 150 m Ä : 20 m	38 m	< 0,003
ADHOUTE 6 mois	N= 79 DMI initiale* : 211 m DMI finale* : 348 m Ä : 137 m	N= 64 DMI initiale* : 212 m DMI finale* : 282 m Ä : 70 m	67 m	< 0,001
ADHOUTE/BOCCALON 6 mois	N= 85 DMI initiale : 185 m DMI finale : 294 m Ä : 109 m	N= 85 DMI initiale : 179m DMI finale : 225 m Ä : 46 m	63 m	0,005
NCIS 6 mois	N= 89 DMI initiale : 172 m DMI finale : 330 m Ä : 158 m	N= 92 DMI initiale : 178 m DMI finale : 208 m Ä : 30 m	128 m	< 0,001
APIEC 12 mois	N= 88 DMI initiale : 245 m DMI finale : 508 m Ä : 263 m	N= 80 DMI initiale : 286 m DMI finale : 319 m Ä : 33 m	230 m	< 0,001

Ä : écart en mètre de la distance de marche entre la valeur finale et la valeur initiale.

Distance de marche maximale (DMM)

Etude	naftidrofuryl	placebo	Variation naftidrofuryl vs placebo	Significativité naftidrofuryl vs placebo
MAAS 3 mois	N= 72 DMM initiale : 198 m DMM finale : 278 m Ä : 80 m	N= 66 DMM initiale : 196 m DMM finale : 245 m Ä : 49 m	31 m	ND
ADHOUTE 6 mois	N= 79 DMM initiale* : ND DMM finale* : ND Ä : ND	N= 64 DMM initiale* : ND DMM finale* : ND Ä : ND	ND	ND
ADHOUTE/BOCCALON 6 mois	N= 85 DMM initiale : 266 m DMM finale : 425 m Ä : 159 m	N= 85 DMM initiale : 254 m DMM finale : 300 m Ä : 46 m	113 m	ND
NCIS 6 mois	N= 89 DMM initiale : 192 m DMM finale : 351 m Ä : 159 m	N= 92 DMM initiale : 203 m DMM finale : 231 m Ä : 28 m	131 m	< 0,001
APIEC 12 mois	N= 88 DMM initiale : 398 m DMM finale : 693 m Ä : 295 m	N= 80 DMM initiale : 464 m DMM finale : 469 m Ä : 5 m	290 m	< 0,001

Ä : écart en mètre de la distance de marche entre la valeur finale et la valeur initiale.

Etudes d'impact sur la qualité de vie (versus placebo) :

Etude NIQUOL FRANCE – F. LIART (1995-1996)

Naftidrofuryl 200 mg x 3/j *versus* placebo

N (analyse en ITT) = 234 patients.

Durée de l'étude : 6 mois (après une période de sevrage thérapeutique de 1 mois).

Age moyen : 66 ans (40-80 ans).

Critères d'inclusion :

- symptômes de claudication stables au cours des 3 derniers mois

- distance de marche indolore subjective inférieure à 500 m.

- un index IPS (index de pression systolique) $\leq 0,90$.

Les patients ont suivi des règles hygiéno-diététiques : arrêt du tabagisme, pratique d'exercices physiques.

NB. Lors de la période de sevrage thérapeutique, les patients étaient traités par placebo ; ceux n'ayant pas pris au moins 70% des comprimés n'ont pas été inclus dans l'étude.

Critères de jugement :

- impact du traitement sur la qualité de vie apprécié par le patient et évalué à l'aide de l'échelle de claudication *CLAU-S (Claudication Scale) :

Il s'agit d'un questionnaire pluridimensionnel (9 dimensions ; 80 items) qui mesure « les activités de la vie quotidienne », « la douleur », « les plaintes », « la vie sociale », « les craintes liées à la maladie », « l'humeur », « la dépression », « la fatigue », « la vitalité » et « la colère ». Les résultats sont exprimés en terme de différence entre le score final et le score initial de chacune des dimensions de l'échelle CLAU-S.

* : A noter que l'échelle CLAU-S a fait l'objet d'une validation internationale en vue de son utilisation pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'AOMI. Or, à l'issue de ce travail, l'échelle a été simplifiée : elle compte désormais 5 dimensions et 47 items. Les raisons invoquées étaient : la faible pertinence de certains items, le manque de sensibilité de certains items, la longueur du questionnaire.

Par ailleurs, « une transformation linéaire des données a été réalisée car les « dimensions » de l'échelle utilisent des intervalles de cotation différents et ne suivent pas le même sens d'évolution ».

Résultats :

A 6 mois, pour certaines des « dimensions » explorées par l'échelle (9 dimensions ; 80 items), les scores ont été significativement augmentés dans le bras traité par naftidrofuryl (N = 117) *versus* le bras placebo (N = 117) : « activités de la vie quotidienne » ; « fréquence de la douleur » (p = 0,002) et « intensité de la douleur » (p<0,001).

Néanmoins, la pertinence clinique des variations observées est discutable et difficilement interprétable.

Les patients répondeurs sont définis comme ayant une augmentation des scores de l'échelle de qualité de vie (pour chacune des dimensions) d'au moins 10 points entre la visite initiale et finale.

Le pourcentage de patients répondeurs a été de 35% dans le bras placebo et de 45 à 48% (respectivement pour les dimensions « vie quotidienne » et « douleurs ») dans le bras traité, ce qui ne permet pas de conclure compte tenu des réserves déjà émises.

Tableau des scores :

	J0		J180		p
	naftidrofuryl	placebo	naftidrofuryl	placebo	
Activités de la vie quotidienne	71 +/- 23	74 +/- 18	78 +/- ND	72 +/- ND	0,004
Douleurs	68 +/- 18	71 +/- 18	77 +/- ND	70 +/- ND	S
Plaintes liées à la maladie	ND	ND	ND	ND	NS
Vie sociale	ND	ND	ND	ND	NS
Craintes liées à la maladie	ND	ND	ND	ND	NS
Humeur	ND	ND	ND	ND	NS

Pertinence clinique :

L'échelle de qualité de vie utilisée dans cette étude (9 dimensions, 80 items) n'est pas celle qui a été validée, ce qui peut invalider les résultats.

Les patients sélectionnés sont tous de « bons observants ».

L'impact des exercices physiques et l'arrêt du tabagisme sont à prendre en compte dans l'analyse des résultats.

Etude NIQUOL ALLEMAGNE – F. SPENGEL (1995-1997)

Naftidrofuryl 200 mg x 3/j versus placebo.

N (analyse en ITT) = 255 patients.

Durée de l'étude : 6 mois (après une période de sevrage thérapeutique de 1 mois).

Age moyen : 65 ans (40-80 ans).

Critères d'inclusion :

- symptômes de claudication stables au cours des 3 derniers mois chez des patients ayant une AOMI depuis au moins 3 mois.
- distance de marche indolore subjective comprise entre 50 et 500 m.
- un index de pression systolique $\leq 0,85$.

NB. Lors de la période de sevrage thérapeutique, les patients étaient traités par placebo ; ceux n'ayant pas pris au moins 70% des comprimés n'ont pas été inclus dans l'étude.

Critères de jugement :

- impact du traitement sur la qualité de vie apprécié par le patient et évalué à l'aide de l'échelle de claudication *CLAU-S (Claudication Scale) : il s'agit d'un questionnaire pluridimensionnel (6 dimensions ; 77 items) qui mesure « les activités de la vie quotidienne », « la douleur », « les plaintes », « la vie sociale », « les craintes liées à la maladie » et « l'humeur ». Les résultats sont exprimés en terme de différence entre le score final et le score initial de chacune des dimensions de l'échelle CLAU-S.

* : utilisation d'une échelle simplifiée : cf. étude précédente.

Résultats :

A 6 mois, pour certaines des « dimensions » explorées par l'échelle (6 dimensions ; 77 items), les scores ont été significativement augmentés dans le bras traité par naftidrofuryl (N = 133) *versus* le bras placebo (N = 122) : « activités de la vie quotidienne » ; « humeur » ; « intensité de la douleur » et « craintes liées à la maladie ».

Les patients répondeurs sont définis comme ayant une augmentation des scores de l'échelle de qualité de vie (pour chacune des dimensions) d'au moins 10 points entre la visite initiale et finale.

Le pourcentage de patients répondeurs est de 35% dans le bras placebo et de 50% dans le bras traité pour les dimensions « vie quotidienne » et « douleurs ».

Tableau des scores :

	J0		J180		p
	naftidrofuryl	placebo	naftidrofuryl	placebo	
Activités de la vie quotidienne	66,7 +/- 21,5	61,8 +/- 22,5	71,3 +/-19,9	59,4 +/- 22,3	< 0,001
Douleurs	62,8 +/- 16,6	60,7 +/- 18,5	70,1 +/- 16,0	59,5 +/- 19,3	< 0,001
Plaintes liées à la maladie	89,1 +/- 10,1	89,3 +/- 9,9	91,7 +/- 8,0	90,7 +/- 8,6	NS
Vie sociale	88,3 +/- 15,1	83,5 +/- 19,4	89,9 +/- 15,5	85,5 +/- 18,4	NS
Craintes liées à la maladie	80,2 +/- 20,2	80,2 +/- 17,3	83,9 +/- 18,8	79,1 +/- 16,1	0,003
Humeur	65,8 +/- 16,6	64,6 +/- 16,7	70,3 +/- 14,3	63,5 +/- 17,6	< 0,001

Conclusion :

Selon les résultats de l'étude NIQUOL (Naftidrofuryl in Quality of Life), les patients traités par naftidrofuryl ont ressenti une amélioration de l'intensité et de la fréquence de la douleur à l'effort ainsi qu'une amélioration des activités quotidiennes, en comparaison à ceux recevant un placebo.

Pertinence clinique :

L'échelle de qualité de vie (6 dimensions, 77 items) utilisée dans cette étude n'est pas celle qui a été validée, ce qui peut invalider les résultats.

L'effet observé est au mieux modeste ; les différences observées ont été faibles et moindre que la variabilité de la mesure.

Les patients sélectionnés étaient tous de « bons observants ».

En conclusion, il est difficile d'apprécier la taille de l'effet observé et l'extrapolation des résultats à la population générale est difficile à déterminer.

A noter que les deux études présentées ne s'appuient pas sur l'échelle CLAU-S internationalement validée.

Pour la Commission de la Transparence, les études de qualité de vie sont complémentaires, la qualité de vie ne pouvant constituer un critère principal de prise en compte.

Etudes versus comparateur actif :

Néant.

EFFETS INDESIRABLES DU NAFTIDROFURYL

Les effets indésirables du naftidrofuryl sont rares et se caractérisent par des troubles digestifs (diarrhées, vomissements, troubles épigastriques) et des éruptions cutanées.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1 ARTERIOPATHIE CHRONIQUE OBLITERANTES DES MEMBRES INFERIEURS

3.1.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

L'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une manifestation pathologique de la maladie athéromateuse à prédominance masculine, fréquente chez le sujet âgé (prévalence située, selon les auteurs, entre 2 et 6 % des hommes de plus de 60 ans).

L'AOMI n'engage pas en elle-même immédiatement le pronostic vital mais elle est associée à un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaire en raison d'atteintes athéromateuses coronaires et cérébrales concomitantes.

L'AOMI peut avoir des conséquences graves sur le plan fonctionnel (handicap, amputation, perte d'autonomie) et altérer la qualité de vie.

La gravité fonctionnelle du stade II, stade auquel s'adresse le naftidrofuryl, est variable mais elle est par définition moins importante que celle des stades III et IV.

Près de 40 % des patients au stade II sont considérés comme ayant un handicap mais on ne dispose pas de données permettant de déterminer la proportion et le nombre de sujets atteints d'AOMI stade II dont le handicap ou l'altération de la qualité de vie peut être considérée comme "marquée" et qui ne peuvent bénéficier d'un geste de revascularisation ou d'un programme d'entraînement à la marche.

La claudication intermittente de l'AOMI est, en règle générale, peu évolutive. Sur une période de 5 ans, moins de 5% des patients s'aggravent, nécessitant un geste de revascularisation ; 2% environ des patients au stade II devront subir une amputation majeure.

3.1.2 Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités à base de naftidrofuryl entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le naftidrofuryl a fait l'objet de plusieurs essais contrôlés contre placebo, sur des durées limitées (1 seul essai à 12 mois de traitement). L'effectif total de patients inclus dans les essais a été d'environ 1300 patients, effectif faible compte tenu de la fréquence de la pathologie et de la période de 30 ans de commercialisation du naftidrofuryl.

Ces essais ont montré essentiellement un effet symptomatique du naftidrofuryl sur la distance de marche sans douleur lors de tests effectués sur tapis roulant dans des conditions standard.

Dans les études MAAS, ADHOUTE, ADHOUTE/BOCCALON et NCIS, les gains en distance de marche sont des gains dans des conditions standardisées. Dans l'étude APIEC, les gains sont observés dans des conditions de marche naturelle.

La taille de l'effet du naftidrofuryl associé à des mesures thérapeutiques diverses, a été variable selon les essais (gain de 30 à 230 m de distance de marche sans douleur selon les essais).

Les données présentées ne permettent pas de déterminer le pourcentage de répondeurs parmi les patients ayant un handicap suffisamment important pour que la réponse soit jugée comme cliniquement pertinente (% de patients souffrant avant traitement, d'un handicap important dans la vie de tous les jours et qui s'améliorent de façon cliniquement significative).

On ne peut donc pas juger de la pertinence de l'effet observé qui peut être considéré, en moyenne, comme faible.

Les essais ont été réalisés chez des patients observants et sur des périodes limitées. Or, l'observance prévisible des patients atteints d'AOMI stade II, souvent polymédicamentés, est médiocre.

On ne dispose d'aucune donnée de long terme.

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

Quoi qu'il en soit, l'effet du naftidrofuryl sur la distance de marche semble globalement moins important que celui obtenu lors de programmes d'entraînement à la marche.

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).

Deux essais ont montré un effet positif du naftidrofuryl sur certaines dimensions d'une échelle de qualité de vie mais la validité de l'échelle de qualité de vie utilisée et la signification clinique de l'amélioration de la qualité de vie ainsi démontrée ne sont pas assurées.

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

Le profil de tolérance du médicament est acceptable. Le naftidrofuryl ne semble exposer à aucun effet indésirable grave.

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 CPMP) 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.

Le rapport efficacité/effets indésirables du naftidrofuryl (PRAXILENE) apparaît donc comme modeste.

3.1.3 Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif thérapeutique premier du traitement des patients atteints d'AOMI stade II consiste à tenter de stabiliser l'athérome en luttant contre les facteurs de risque cardiovasculaires et à prévenir les manifestations thromboemboliques.

Le contrôle des facteurs de risque dans le but de ralentir la progression de l'athérosclérose est la mesure la plus importante.

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI peut également comporter la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus du myocarde, qui grèvent lourdement le pronostic du claudicant, par les antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel, ticlopidine).

Il inclut l'arrêt du tabac, le contrôle de l'hypertension artérielle, un traitement hypolipidémiant par statine.

L'entraînement à la marche a montré un effet significatif sur le périmètre de marche.

En cas de handicap sévère, lorsqu'un programme d'entraînement à la marche n'est pas possible, se pose la question d'un geste de revascularisation. Dans les autres cas, un programme d'entraînement à la marche doit être proposé à chaque fois que possible. Il permet d'améliorer la distance de marche et d'améliorer la qualité de vie des patients traités.

3.1.4 Intérêt en termes de santé publique

Si l'AOMI est potentiellement grave, le naftidrofuryl 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.

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

La démonstration de son effet sur la qualité de vie est discutable et cet effet n'est pas quantifié.

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

En l'état actuel des connaissances, le naftidrofuryl (PRAXILENE) n'a pas d'intérêt de santé publique.

3.1.5 Conclusion

Le service médical rendu de PRAXILENE dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.2 DEFICIT PATHOLOGIQUE COGNITIF ET NEUROSENSOREL CHRONIQUE DU SUJET AGE

3.2.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

La définition du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (DIPSA) n'est pas consensuelle.

De nosologie floue, le concept de DIPSA recouvre des situations cliniques très hétérogènes chez le sujet âgé. Il recouvre les conséquences du vieillissement « normal » et des symptômes d'une pathologie sous-jacente. Un déficit cognitif pathologique peut s'expliquer par une pathologie neurodégénérative (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, démences vasculaires, par exemple), par une cause iatrogène (psychotropes, antiparkinsoniens, ...) ou une autre cause organique (maladie métabolique).

Il ne semble pas exister de continuum entre les processus de vieillissement physiologique et les affections neurodégénératives.

Toutefois, certains sujets ayant un trouble mnésique objectivé par des tests, mais sans atteinte des autres fonctions cognitives, sans modification de leurs activités quotidiennes et sans syndrome démentiel, auraient un risque augmenté d'évoluer vers une démence (concept de mild cognitive impairment - MCI). Néanmoins, la valeur prédictive péjorative de la seule plainte mnésique est controversée.

Selon les indications actuelles de l'A.M.M., les démences (maladie d'Alzheimer, démences vasculaires et autres démences) sont exclues du champ des indications du naftidrofuryl (PRAXILENE).

Un trouble isolé de la mémoire ou un trouble cognitif léger n'engage pas le pronostic vital et n'entraîne pas de complications graves. Une dégradation de la qualité de vie, parfois marquée, peut être observée chez certains patients.

Par ailleurs, il est essentiel qu'une pathologie sous-jacente (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, ...) pouvant être à l'origine de troubles cognitifs et/ou neurosensoriels soit diagnostiquée rapidement, de manière à mettre en œuvre une prise en charge spécifique.

3.2.2 Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités à base de naftidrofuryl entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le laboratoire n'a fournie aucune donnée clinique dans cette indication, la taille de l'effet dans cette indication ne peut être appréciée.

On ne dispose d'aucune étude ayant apprécié l'activité du naftidrofuryl en termes d'autonomie des personnes âgées dans la vie quotidienne.

Le naftidrofuryl n'a pas établi non plus sa capacité à prévenir ou retarder l'évolution vers la démence.

Compte tenu des données cliniques actuellement disponibles, l'efficacité apparaît donc mal établie, dans une population de patients dont la pathologie est très mal définie.

Par ailleurs, l'effet «vasoactif» ne permet pas d'expliquer leur mécanisme d'action dans la mesure où les troubles neurosensoriels sont rarement d'origine vasculaire et où les situations d'ischémie cérébrale chronique sont exceptionnelles.

Le rapport efficacité/effets indésirables du naftidrofuryl (PRAXILENE) dans cette indication est donc mal établi.

3.2.3 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge des patients doit débuter par l'établissement d'un diagnostic spécialisé visant à distinguer un déclin des fonctions cognitives et neuro-sensorielles lié au vieillissement d'une démence ou d'un trouble isolé de la mémoire. Il convient de repérer et de traiter toute pathologie pouvant être à l'origine de ces troubles, par exemple une cause iatrogène (notamment la prescription de psychotropes fréquentes dans cette classe d'âge), un épisode dépressif ou un trouble neurologique.

Un des objectifs du traitement est de limiter, voire de retarder la perte d'autonomie. Il est primordial de porter une attention particulière aux conditions sociales dans laquelle la personne âgée vit et affronte son handicap.

La rééducation cognitive incluant des exercices de stimulation de la mémoire peut être utile dans la prise en charge des troubles de la mémoire. Les troubles sensoriels relèvent de la rééducation, d'appareillages dont des prothèses, voire de la chirurgie. La rééducation vestibulaire est utile dans le traitement des vertiges.

Le DIPSA est une entité hétérogène dont la prise en charge est variable selon la cause.

L'intérêt du naftidrofuryl (efficacité symptomatique, taille de l'effet) n'est pas clairement établi.

Il n'a pas démontré sa capacité à améliorer l'autonomie de vie des personnes âgées, ou à réduire la morbi-mortalité de ces patients.

Il n'a pas été retrouvé de recommandation (européenne ou internationale) préconisant la prescription du naftidrofuryl dans cette prise en charge.

Aucun médicament « vasoactif » n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de ces affections.

3.2.4 Intérêt en termes de santé publique

L'un des objectifs de santé publique chez les personnes âgées est la réduction des prescriptions inadaptées ou inappropriées pour lutter contre les événements iatrogènes. La non-prescription des médicaments « vasoactifs », dont l'efficacité est mal établie dans cette indication, peut y participer.

Compte tenu d'une efficacité symptomatique mal établie, de l'absence de preuve d'efficacité en termes de morbidité ou d'autonomie, ou de capacité à retarder l'évolution vers une démence sénile, le naftidrofuryl (PRAXILENE) ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.2.5 Conclusion

Le service médical rendu de PRAXILENE dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.3 SYNDROME DE RAYNAUD

3.3.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Le syndrome de Raynaud se caractérise par des épisodes d'ischémie des doigts se traduisant par la succession de phases de blanchiment, de cyanose et de rougeur des doigts ou des orteils survenant notamment après une exposition au froid ou faisant suite à des émotions.

Une sensation de froid, d'engourdissement ou des paresthésies des doigts accompagnent souvent la phase de pâleur ou de cyanose.

Pendant la phase hyperémique, les sujets ressentent une douleur pulsatile en plus de la rougeur et de la chaleur.

Le stress, l'utilisation d'engins vibrants ou la prise de médicaments tels que les bêta-bloquants ou les dérivés de l'ergot de seigle peuvent aussi être des facteurs déclenchants.

Cette affection touche 8 à 10% des femmes et 3 à 5 % des hommes.

L'évolution est bénigne le plus souvent. Les formes sévères sont rares, habituellement secondaires à une maladie systémique, particulièrement la sclérodermie.

Le syndrome de Raynaud est donc une affection sans caractère habituel de gravité mais qui peut entraîner parfois une dégradation de la qualité de vie (douleurs, paresthésies).

3.3.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

Le mécanisme d'action du naftidrofuryl n'est pas connu chez l'homme dans les phénomènes de Raynaud .

L'efficacité du naftidrofuryl en termes de réduction de la survenue des troubles trophiques et/ou d'une réduction du nombre de crises n'est pas établie dans le traitement du phénomène de Raynaud.

Le rapport efficacité/effets indésirables du naftidrofuryl (PRAXILENE) dans cette indication est donc mal établi.

3.3.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Le plus souvent, la symptomatologie entraîne une gêne minime ; aucun traitement médicamenteux n'est alors nécessaire.

La prise en charge du syndrome de Raynaud repose avant tout sur des mesures générales non médicamenteuses :

- arrêt du tabac ;
- protection contre le froid ;
- éviction des facteurs déclenchants (médicaments, engins vibrants, etc.) ;
- exercice physique.

Quand les mesures générales ont échoué, pour soulager les symptômes, la nifédipine per os (ADALATE) peut être utilisée. Elle est considérée comme le traitement médicamenteux de 1^{ère} intention, à la dose de 30 à 60 mg/j.

Dans les formes sévères avec troubles trophiques, l'iloprost par voie injectable (ILOMEDINE) peut être utilisée.

Il existe donc d'autres moyens thérapeutiques médicamenteux que le naftidrofuryl et non médicamenteux pour la prise en charge de cette affection.

Dans les formes modérées, compte tenu d'une efficacité qui n'est pas établie dans des études de méthodologie acceptable et notamment en termes de réduction du nombre de crises, le naftidrofuryl n'a pas de place démontrée dans la prise en charge de cette affection.

3.3.4 Intérêt en termes de santé publique

Cette affection est généralement sans caractère habituel de gravité et d'évolution le plus souvent bénigne. Compte tenu d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi et d'une absence de place dans la stratégie thérapeutique, ces spécialités à base de naftidrofuryl ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.3.5 Conclusion

Le service médical rendu de PRAXILENE dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.4 SUITES D'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL

3.4.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent dans les pays industrialisés la 3^{ème} cause de mortalité et sont à l'origine de séquelles motrices et intellectuelles, d'où un handicap important (1^{ère} cause de handicap non traumatique de l'adulte). La plupart des AVC sont d'origine ischémique (85% - cf. Recommandations de l'ANAES, 2003).

Selon les données épidémiologiques disponibles, un an après l'AVC, 30 à 40% des sujets sont décédés ; 10 à 20 % sont institutionnalisés et seulement 40 % vivent encore à leur domicile.

Les AVC ischémiques engagent donc le pronostic vital et entraînent des complications graves. Ils sont à l'origine de handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

3.4.2 Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités à base de naftidrofuryl (PRAXILENE) entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Aucune étude ne met en évidence de réduction de la mortalité et/ou du risque de handicap dans les suites d'un AVC.

L'efficacité du naftidrofuryl n'est pas correctement documentée dans cette indication.

Les effets indésirables du naftidrofuryl sont :

- Nervosité, agitation, instabilité, troubles du sommeil,
- Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées.

Le rapport efficacité/effets indésirables du naftidrofuryl (PRAXILENE) dans cette indication est mal établi.

3.4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Le diagnostic étiologique d'un AVC ischémique est une étape essentielle ; il conditionne la prise en charge immédiate et la prévention secondaire (Cf. Recommandations ANAES, 2003). Trois causes principales se dégagent : l'athérosclérose (20-25% des cas), les embolies d'origine cardiaques (20-25% des cas) et les maladies des petites artères perforantes (25-30% des infarctus cérébraux). A noter que dans près de 40 % des cas, aucune cause n'est retrouvée.

A la phase aiguë d'un AVC ischémique, la prise en charge en urgence, dans un centre spécialisé et de préférence dans une unité neurovasculaire, a pour but de réduire la morbi-mortalité, en tentant de lutter contre l'occlusion vasculaire (thrombolyse intraveineuse par rt-PA (altéplase) dans les 3h suivant l'apparition des symptômes et en l'absence de contre-indication ; aspirine 160 à 300 mg/j en l'absence de traitement thrombolytique).

Le traitement comprend aussi la prévention des complications thrombo-emboliques par HBPM, la rééducation précoce, une surveillance neurologique et des paramètres vitaux. D'autres mesures thérapeutiques (kinésithérapie, orthophonie, nursing, prévention des complications cutanées et intestinales, prise en charge de l'incontinence et des troubles anxio-dépressifs) doivent être aussi mises en œuvre.

Pour la prévention des récides, la lutte contre les facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle tout particulièrement, hypercholestérolémie, arrêt du tabac) est essentielle. Par ailleurs,

- en l'absence de cardiopathie emboligène : une chirurgie carotidienne si la sténose est supérieure à 70 % peut être discutée ; et surtout la prescription d'un antiagrégant plaquettaire (aspirine 75 –150 mg/j ; clopidogrel 75 mg/j ; association aspirine 50 mg + dipyridamole LP 400 mg ; voire ticlopidine). Les antiplaquettaires ont en effet démontré leur capacité à réduire le risque de mortalité vasculaire, d'infarctus cérébral ou d'infarctus du myocarde de 22% (Réf. : méta-analyse de l'AntiThrombotic Trialists' Collaboration) ; N = 135 000 patients ; 287 études).
- en cas d'origine cardio-emboligène, le traitement de la cause doit être mis en œuvre si possible ; la prescription d'un antithrombotique, le plus souvent un anticoagulant oral est généralement envisagée (par exemple en cas de fibrillation auriculaire).

La prise en charge est donc globale et aucun traitement efficace spécifique de l'AVC ischémique n'est à ce jour disponible.

Il n'y a pas d'étude clinique disponible (y compris versus placebo) mettant en évidence grâce à l'utilisation du naftidrofuryl une réduction de la morbi-mortalité ou une diminution du risque de séquelles et de handicap.

Aucune recommandation ne préconise la prescription du naftidrofuryl, ni à la phase aiguë, ni en présence de séquelles, ni en prévention secondaire. Ces médicaments n'ont donc pas de place à l'heure actuelle dans la stratégie thérapeutique des AVC ischémiques.

3.4.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi et de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique, les spécialités à base de naftidrofuryl (PRAXILENE) ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.4.5 Conclusion

Le service médical rendu de PRAXILENE dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.5 CONCLUSION : NIVEAU DE SERVICE MEDICAL RENDU DES SPECIALITES

Le service médical rendu est insuffisant dans l'ensemble des indications thérapeutiques pour justifier une prise en charge.