

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 mai 2005

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

ESBERIVEN FORT, comprimé enrobé
B/30 (code CIP : 336 195.1)

ESBERIVEN FORT, solution buvable en ampoule
B/20 (code CIP : 334 803.3)

Laboratoires ABBOTT FRANCE

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale (35%) ; Collectivités.

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS

1.1. Principes actifs

Mélilot (extrait fluide de) ; rutoside.

1.2. Indications remboursables

- Utilisé dans le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire
- Traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus)

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

- **Crise hémorroïdaire**

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

- **Insuffisance veineuse chronique**

La Commission n'a pris en compte que les études comparatives versus placebo ou comparateur actif disposant d'une AMM et de méthodologie acceptable, portant sur des critères ayant une pertinence clinique.

Trois études ont été déposées par le laboratoire :

- étude 1 intitulée « ES3404 » dont l'objectif était la recherche d'une éventuelle interaction entre un traitement contraceptif oral et l'efficacité d'ESBERIVEN FORT (hors AMM).
- deux études (DR 93 et DR 96) analysées ci-après.

Etude intitulée « étude de l'efficacité clinique du DR 93 versus diosmine dans l'IVC » (non publiée) :

Etude randomisée, contrôlée en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de ESBERIVEN FORT comprimé versus diosmine, chez 618 patients présentant une insuffisance veineuse chronique. La durée de l'étude a été de 3 mois.

Le critère principal est un score composite qui regroupe la somme de deux scores :

- score veineux subjectif¹ évaluant la pesanteur, la douleur, les crampes, les paresthésies, le prurit des membres inférieurs ainsi que le retentissement psychosomatique
- score veineux objectif évaluant l'œdème, la rougeur, la chaleur et l'induration tégumentaire.

Les critères secondaires ont été, la centimétrie bimalléolaire et l'appréciation clinique globale par les investigateurs et les patients.

Pour être inclus, les patients devaient présenter une insuffisance veineuse chronique avec un score veineux subjectif au moins égal à 7 et un score objectif au moins égal à 4.

Résultats :

L'analyse de l'efficacité a porté sur 507 patients.

A 3 mois, il n'a pas été observé de différence significative entre ESBERIVEN FORT et diosmine sur les scores veineux objectif et subjectifs.

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur la réduction de la circonférence bimalléolaire : près de 1 cm dans le groupe ESBERIVEN FORT contre près de 0,5 cm dans le groupe diosmine.

La qualité de vie a été évaluée selon un critère non validé (la somme d'argent que les patients sont prêts à dépenser pour obtenir la disparition des symptômes de leur maladie).

Etude intitulée « étude d'efficacité clinique du DR 96 dans l'IVC » (non publiée):

Etude randomisée, contrôlée en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de ESBERIVEN FORT ampoule versus placebo, chez 278 patients présentant une insuffisance veineuse chronique fonctionnelle ou organique. La durée de l'étude a été de 2 mois.

Le critère principal est un score composite qui regroupe la somme de deux scores :

- score veineux subjectif évaluant la pesanteur, la douleur, les crampes, les paresthésies, le prurit des membres inférieurs ainsi que le retentissement psychosomatique
- score veineux objectif évaluant l'œdème, la rougeur, la chaleur et l'induration tégumentaire.

Les critères secondaires ont été, la centimétrie bimalléolaire et l'appréciation clinique globale par les investigateurs et les patients.

1 Chacun des signes cliniques était évalué selon une échelle à quatre niveau (0: symptôme absent - 1 : symptôme modéré sans retentissement - 2 : symptôme modéré sans retentissement sur les activités quotidiennes - 3 : symptôme sévère ou gênant les activités quotidiennes)

Résultats :

L'analyse de l'efficacité a porté sur 247 patients.

A 2 mois, le score veineux objectif a été de 2,98 +/- 2,05 (5,90 +/- 1,83 à J0) dans le groupe ESBERIVEN FORT et de 3,93 +/- 2,31 (6,09 +/- 2,05) dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Il a été observé une baisse du score veineux subjectif de -5,86 dans le groupe ESBERIVEN contre -4,51 dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

La multiplicité des critères de jugement (critère composite incluant une dizaine de paramètres) augmente le risque de conclure à tort en faveur du produit. La quantité d'effet observée de l'ordre de 1 point par rapport au placebo sur l'échelle de l'étude, est difficile à interpréter.

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur la réduction de la circonférence bimalléolaire : 0,3 cm dans le groupe ESBERIVEN FORT contre 1,22 cm dans le groupe placebo.

2.2. Effets indésirables

- intolérance digestives (nausées, vomissements),
- manifestations allergiques uniquement cutanées (rash, prurit),
- malaises, céphalées,
- atteintes hépatiques exceptionnelles pouvant être mises en rapport avec la présence de coumarine au sein de la spécialité,
- rares cas d'augmentation discrète du flux menstruel.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Crise hémorroï daire

3.1.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

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

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

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

A un stade peu avancé de la maladie, la crise hémorroï daire ne présente pas de caractère habituel de gravité et son évolution est spontanément régressive en quelques jours (notamment pour les saignements et les douleurs lorsqu'elles sont présentes). Néanmoins, cette affection, de par ses symptômes et sa fréquence, peut entraîner une dégradation de la qualité de vie des patients.

3.1.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Aucune étude clinique pertinente pour l'appréciation de l'efficacité (étude contrôlée de méthodologie clinique acceptable) n'a été présentée par le laboratoire. La Commission n'a donc pas été en mesure d'apprécier l'efficacité de la spécialité dans l'indication et notamment sa quantité d'effet.

L'efficacité de cette spécialité est mal établie.

Selon le RCP, le profil de tolérance apparaît bon pour la majorité des patients.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité dans le traitement à court terme des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire aiguë est mal établi.

3.1.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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

Le traitement médical a pour objectif la disparition ou la réduction des symptômes (en termes d'intensité, de durée et/ou de fréquence). Il peut être décidé, en accord avec le patient, de ne pas traiter des symptômes qu'il considère comme négligeables.

Il doit être proposé en première intention, devant des hémorroïdes internes dont les symptômes sont des rectorragies isolées.

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

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

Lorsque des données - études cliniques contrôlées - sont disponibles (ce qui est notamment le cas pour la diosmine), la quantité d'effet est difficile à apprécier, en particulier pour le soulagement des douleurs liées à la survenue d'une crise hémorroïdaire. On ne dispose pas d'étude randomisée ayant comparé l'efficacité antalgique des veinotoniques à celle d'un antalgique périphérique ou d'un AINS. Par ailleurs, « l'utilisation des veinotoniques n'est pas justifiée au long cours (grade B). De même, on ne dispose pas d'étude validant l'emploi des veinotoniques dans le traitement de la thrombose hémorroïdaire externe (accord professionnel). L'administration d'un veinotonique ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales »¹.

1 Cf. Recommandations pour la pratique clinique sur le traitement des hémorroïdes. Société Nationale Française de Colo-Proctologie, 2001. Recommandations pour la pratique clinique ayant obtenu le label méthodologique de l'ANAES.

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

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

La prescription d'un mucilage et/ou l'augmentation de la ration quotidienne en fibres alimentaires est conseillée pour le traitement à moyen terme des symptômes de la maladie hémorroïdaire interne (essentiellement la douleur et les saignements) (grade A) et pour leur prévention (grade C). Aucune donnée ne permet de préciser la durée et l'intérêt d'une association de différents laxatifs.

Pour les hémorroïdes internes et externes, il est recommandé de prendre en charge les troubles du transit s'exprimant par une diarrhée ou une constipation (accord professionnel).

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

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont efficaces sur les douleurs de la thrombose hémorroïdaire interne ou externe. Ils peuvent être prescrits en association à des laxatifs (mucilages, osmotiques, lubrifiants). La prise d'aspirine est déconseillée en cas de manifestations hémorroïdaires (douleurs, prolapsus, saignement) (accord professionnel).

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

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

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

3.1.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de l'absence de caractère habituel de gravité des affections visées, d'une efficacité mal établie, et d'une place marginale dans la stratégie thérapeutique, cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique

Conclusion :

Le service médical rendu est insuffisant dans cette indication.

3.2. Insuffisance veineuse chronique

3.2.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

L'insuffisance veineuse chronique (IVC) des membres inférieurs² regroupe les manifestations cliniques (signes fonctionnels et complications cutanées) liées à la stase veineuse induite par toute perturbation du retour veineux des membres inférieurs.

Ses causes les plus connues sont les varices des membres inférieurs et les séquelles de thrombose veineuse des membres inférieurs.

Les manifestations fonctionnelles concernant les jambes ne sont pas systématiquement liées à la présence de varices ou d'une IVC. Il existe des formes asymptomatiques de varices et de TVP sans séquelles³.

Les manifestations de l'IVC sont multiples et non spécifiques : lourdeurs, douleurs, fourmillements, impatience, crampes nocturnes, oedèmes, varicosités, complications veineuses et cutanées.

Il s'agit d'une maladie chronique qui affecte plus particulièrement les femmes et qui peut altérer la qualité de vie.

3.2.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Les spécialités à base de rutoside ont été supérieures au placebo sur certains symptômes en rapport avec une insuffisance veineuse chronique fonctionnelle (7 études). Dans une autre étude versus diosmine, il n'a pas été observé de différence entre les deux traitements sur certains symptômes (1 étude)

Les données présentées n'ont pas permis d'apprécier la quantité d'effet sur ces symptômes (jambes lourdes, douleurs, impatience du primo-décubitus). En particulier, l'effet sur la douleur n'a pas été apprécié à l'aide d'une échelle visuelle analogique. Aucune étude n'a comparé cette spécialité à un antalgique.

L'efficacité de cette spécialité est mal établie.

Selon le RCP, le profil de tolérance de cette spécialité apparaît bon chez la majorité des patients.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique est mal établi.

3.2.2. Place dans la stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique est fonction des lésions à l'origine de la stase veineuse et de la sévérité que celle-ci engendre. Les moyens thérapeutiques font appel aux consignes d'hygiène de vie destinée à favoriser le retour veineux, à la contention élastique, à la sclérothérapie ainsi qu'aux techniques d'éveinage.

² ANDEM 1996

³ Observatoire National des Prescriptions des médicaments, Mars 1999

Il existe un consensus pour admettre que la contention est le traitement de base de toute IVC. Elle est également fondamentale en prévention du syndrome post-thrombotique et est fortement recommandée dans les semaines suivant un geste de chirurgie veineuse (Andem 1996).

Certains veinotropes ont démontré une efficacité^{4,5,6} pour diminuer certains symptômes de l'IVC en comparaison à un placebo : lourdeur de jambes, douleur et œdème.

Ces médicaments n'ont pas démontré leur efficacité dans le cadre de la prévention ou du traitement des troubles trophiques d'origine veineuse. Ils ne sont pas non plus indiqués dans le traitement ou la prévention des varicosités et des varices dont la prise en charge relève d'une contention adaptée, d'une sclérothérapie, ou d'une chirurgie.

Cependant, « ... aucun essai n'a établi que la prescription de ces médicaments différerait la survenue de complications en particulier les troubles trophiques locaux et aucune des études présentées n'a étudié de façon méthodologiquement recevable l'influence des veinotoniques sur la qualité de vie ou l'absentéisme. Il est à noter que les motifs d'utilisation de ces médicaments reposent avant tout sur des plaintes à type de sensation de jambes lourdes ou de gonflements. Or, chez une proportion non négligeable de femmes, ces plaintes ne sont pas liées à une insuffisance veineuse chronique [Biland, Acta Chir Scand 1988 ; Krijnen, Dermatology 1997]. » (Cf Argumentaire de la Commission de la Transparence, 24 novembre 1999) ».

En conclusion, les veinotropes améliorent certains symptômes en rapport avec une insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus). Cet effet symptomatique peut également être obtenu avec à une contention élastique adaptée et à une bonne hygiène de vie. La place des veinotropes dans la prise en charge de ces troubles est marginale.

3.2.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de l'absence de caractère habituel de gravité des affections visées, d'une efficacité mal établie, et d'une place marginale dans la stratégie thérapeutique, cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique

Conclusion :

Le service médical rendu est insuffisant dans cette indication.

3.3 Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu de ces spécialités est insuffisant dans l'ensemble de leurs indications.

4 Référence de la Méta-analyse

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

6 Task Force. The Management of chronic venous disorders of the leg: an evidence-based report of an international task force. Phlebology 1999; vol 14, suppl.1