

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 juin 2005

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

VEINAMITOL 3 500 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose B/10 (code CIP : 336 459 9)

VEINAMITOL 3 500 mg, solution buvable en ampoule de 7 ml B/10 (code CIP : 333 049 4)

Laboratoires NEGMA-LERADS

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. Principe actif

Troxérutine

1.2. Indications remboursables

- o Traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatience du primodécubitus).
- o Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

- **Crise hémorroïdaire**

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

Dans le traitement des signes fonctionnels de la crise hémorroïdaire, une étude clinique a été présentée par le laboratoire pour la spécialité VEINAMITOL 3500 :

RESUME DE L'ETUDE VERSUS PLACEBO

Une étude¹ contrôlée versus placebo multicentrique, randomisée en 3 groupes parallèles, en double aveugle (**TROCHET, 1989 publiée dans Rev Franc Gastro-Entérol en 1992**) a comparé l'efficacité et la tolérance de VEINAMITOL 3500 mg à celle d'un placebo dans le traitement des symptômes d'une crise hémorroïdaire non compliquée avec des rectorragies et des douleurs évoluant depuis moins de 2 jours. L'étude a inclus 100 patients ayant reçu en ambulatoire pendant 7 jours soit 1 sachet/j (3500 mg de troxérutine), soit de 3 sachets/j (3 000 mg/j de troxérutine), soit un placebo.

Selon l'analyse en intention de traiter, cette étude a montré une amélioration plus importante de certains symptômes associés à la crise hémorroïdaire chez les patients recevant 3 500 mg/j de troxérutine que chez ceux recevant un placebo : symptomatologie douloureuse ($p < 0,05$). La durée des rectorragies a été raccourcie d'en moyenne 3 jours par rapport au placebo ($p = 0,024$).

Note. L'intensité des symptômes a été notée à l'aide d'une échelle verbale à 4 classes.

La tolérance n'a pas été différente entre les trois groupes de traitement.

1 J.P. TROCHET. Etude de l'efficacité et de la tolérance du VEINAMITOL FORT PROCTO dans le traitement des poussées hémorroïdaires aiguës. Etude en double-aveugle versus placebo. Rev Franc Gastro-Entérol ; 1992 ; tome XXVII (274) : 19-25.

Les résultats quantitatifs de cette étude ne sont pas présentés dans le compte rendu de cette étude. Les symptômes évalués ont été multiples et tous ne sont pas caractéristiques d'une crise hémorroïdaire (prurit, ténésme, épreintes, suintement, ...). Il est difficile d'apprécier la taille de l'effet symptomatique sur la douleur et les rectorragies.

- **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.

Pour soutenir l'indication « amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique », le laboratoire a fourni les données suivantes :

- étude Zuccarelli 1987 : étude comparative en double aveugle versus placebo utilisant une posologie de Veinamitol hors AMM (3 gr par jour). Cette étude n'est, donc pas prise en compte.

- étude Tartour 1987 : étude comparative en double aveugle versus placebo utilisant une posologie de 3 g de Veinamitol par jour, dans le traitement de l'ulcère des membres inférieurs. Cette étude n'est pas prise en compte du fait de la posologie et de l'indication hors AMM.

- étude Guilhou 1990 (non publiée) :

Etude randomisée, en double aveugle ayant comparé VEINAMITOL versus placebo chez 226 patients présentant une insuffisance veineuse chronique d'une durée de 2 mois.

Critère principal :

- évaluation du périmètre sus-malléolaire
- évaluation de la symptomatologie subjective : gêne fonctionnelle, sensation de pesanteur ou de lourdeur, douleur, fatigabilité à la station debout, crampes nocturnes, paresthésies, sensation de brûlure et prurit, à l'aide d'une échelle à 4 niveaux, en termes de retentissement sur les activités de la vie quotidienne.
- évaluation de la symptomatologie objective : œdème, rougeur, cyanose, chaleur et induration tégumentaire.

L'évaluation de la symptomatologie objective et subjective a été réalisée pour chacun des symptômes. L'ensemble des critères ont été évalués à deux reprises après 1 et 2 mois de traitement.

Résultats :

A 30 et à 60 jours, il a été observé une amélioration qualitative de certains symptômes (gêne fonctionnelle, sensation de pesanteur ou de lourdeur) dans le groupe traité par VEINAMITOL. Cette amélioration de la symptomatologie n'a pas été quantifiée (taille d'effet non connue).

Après 30 jours, le périmètre sus-malléolaire moyen a davantage diminué sous VEINAMITOL FORT (-6 mm) que sous placebo (-2,2 mm) ($p=0,003$).

La multiplicité des critères de jugement et le fait que seuls certains symptômes ont été améliorés d'une quantité non précisée sous VEINAMITOL en comparaison à un placebo ne permettent pas de conclure.

2.2. Effets indésirables

Globalement, la tolérance est bonne.

Selon le RCP de la spécialité, il convient de tenir compte de la teneur en éthanol de la solution buvable en ampoule qui est déconseillée chez les patients atteints de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans.

De rares cas de nausées cédant spontanément lors de la prise du produit au cours d'un repas ont été notifiés.

En raison de la présence de mannitol (poudre pour solution buvable), il existe un risque de troubles digestifs et de diarrhée.

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.

La troxérutine 3 500 mg a été supérieure au placebo sur certains symptômes pouvant être liés à la survenue d'une crise hémorroï daire aiguë : rectorragies et douleurs, dans une étude contrôlée. L'effet sur la douleur n'a pas été apprécié en comparaison à un antalgique à l'aide d'une échelle visuelle analogique.

Aucune étude n'a montré que la troxérutine était efficace sur le prolapsus.

Les données présentées n'ont pas permis d'apprécier la quantité d'effet sur ces trois symptômes.

L'efficacité de ces spécialités est mal établie.

Il convient de tenir compte de la teneur en éthanol de la solution buvable (en ampoule) qui est déconseillée chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans.

Selon le RCP, le profil de tolérance de ces spécialités apparaît bon chez la majorité des patients.

En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités administrées par voie orale à base de troxérutine 3 500 mg est mal établi.

3.1.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des hémorroï des 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 : seules les études positives ont été publiées.

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 ou impossible 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 »².

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

2 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.

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, ces spécialités ne présentent 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 inférieurs³ 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 séquelles⁴.

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 ANDEM 1996

4 Observatoire National des Prescriptions des médicaments, Mars 1999

3.2.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

La troxérutine a été supérieure au placebo sur certains symptômes en rapport avec une insuffisance veineuse chronique fonctionnelle (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 ces spécialités est mal établie.

Selon le RCP, le profil de tolérance de ces spécialités apparaît bon chez la majorité des patients.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans le traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veineuse chronique fonctionnelle est mal établi.

3.2.3. 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 destinées à favoriser le retour veineux, à la contention élastique, à la sclérothérapie ainsi qu'aux techniques d'éveinage.

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^{5,6,7} 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

5 Référence de la Méta-analyse

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

7 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

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, ces spécialités ne présentent 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.