



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 novembre 2005

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 16 décembre 2000 (JO du 16 juillet 2000)

PRAXILENE 100 mg, gélule (B/20)
(Code CIP: 332 879.3)

Laboratoire MERCK LIPHA SANTE

Naftidrofuryl

Date de l'AMM : 22 août 1990

Liste II

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint :

PRAXILENE 200 mg, comprimé pelliculé (B/20)
(Code CIP: 324 264.3)

PRAXILENE 200 mg, comprimé pelliculé (B/90)
(Code CIP: 342 055.3)

Date de l'AMM : 22 août 1990 (B/20) et 10 octobre 1996 (B/90)

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Naftidrofuryl

1.2. Indications

- Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au 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).
- Suites d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques.
- Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.

1.3. Posologie

- Artériopathies des membres inférieurs : 3 comprimés par jour (ou 6 gélules), soit 600 mg d'oxalate de naftidrofuryl ;
- Déficit pathologique chronique du sujet âgé, suite d'accidents vasculaires cérébraux, syndrome de Raynaud: 2 comprimés par jour (ou 3 à 4 gélules), soit 300 à 400 mg d'oxalate de naftidrofuryl .

Les prises seront réparties au cours des repas.

Les comprimés (ou gélules) seront avalés, sans les croquer (ni les ouvrir), toujours avec un grand verre d'eau.

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

Avis de la Commission du 27 septembre 2000 (renouvellement d'inscription du Praxilène 200 mg)

Le niveau de service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge.

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

Avis de la Commission du 31 mai 2000 (réévaluation du SMR)

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

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (Janvier 2005)

C	:	Système cardio-vasculaire
04	:	Vasodilatateurs périphériques
A	:	Vasodilatateurs périphériques
X	:	Autres vasodilatateurs périphériques
21	:	Naftidrofuryl

3.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres médicaments vasodilatateurs ayant pour indications le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2) et/ou le 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) et/ou les suites d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et/ou le traitement d'appoint du syndrome de Raynaud

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune donnée clinique nouvelle n'a été déposée par la firme.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données EPPM de l'IMS entre août 2004 et août 2005, les prescriptions s'élèvent à 530 000. PRAXILENE est prescrit dans le cadre de l'artériopathie dans 42%.
La posologie moyenne de PRAXILENE est de 2,5 comprimé par jour.
La durée moyenne de traitement est de 52,7 jours.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

6.1.1. artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs

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 "marqués" 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.

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.

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

6.1.2. déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé

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.

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

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.

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

6.1.3. Syndrome de Raynaud

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).

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

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

6.1.4. Suites d'accident vasculaire cerebral

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.

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.

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

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

6.2.1. artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs

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.

6.2.2. déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé

La prise en charge des patients doit débiter 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.

6.2.3. Syndrome de Raynaud

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.

6.2.4. Suites d'accident vasculaire cérébral

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 récurrences, 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 Trialist' s Collaboration) ; N = 135 000 patients ; 287 études).

- en cas d'origine cardio-emboligène, le traitement de la cause doit être mis en oeuvre 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.

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

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