



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

31 mai 2006

Suite à la demande du ministre chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale, la commission réexamine la spécialité suivante :

PENTOFLUX LP 400 mg, comprimé enrobé libération prolongée
Boîte de 30, code CIP : 334 873-2

Laboratoires BOUCHARA RECORDATI

pentoxifylline

Liste II

Date de l'AMM : 30/12/1991

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Pentoxifylline

1.2. Indications remboursables

- Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2)
NB : cette indication repose sur des essais cliniques en double aveugle par rapport à un placebo qui montrent une augmentation du périmètre de marche d'au moins 50% chez 50 à 60% des malades traités contre 20 à 40% des malades suivant uniquement des règles hygiénodététiques.
- Traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neuro-sensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences)

1.3. Posologie

1 à 3 comprimés par jour, éventuellement en 2 prises inégales, de préférence au cours du ou des repas,

Chez l'insuffisant rénal, ne pas dépasser 2 comprimés par jour. En cas d'insuffisance rénale sévère, il convient de diminuer la posologie et de l'adapter en fonction de la tolérance individuelle.

Mode d'administration : Voie orale. Avaler le comprimé sans le croquer avec un peu d'eau.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION

Avis de la Commission du 24 novembre 1999 – Réévaluation

Le service médical rendu de cette spécialité a été apprécié en prenant en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique.

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

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Des données cliniques ont été fournies pour la spécialité TORENTAL.

Se reporter à l'avis relatif à la réévaluation du service médical rendu (2006) de cette spécialité.

3.2. Effets indésirables

Selon de RCP :

- Des effets secondaires digestifs tels que : nausées transitoires, vomissements, brûlures gastriques ou diarrhée peuvent être observés.
- Rarement des bouffées de chaleur, des hypotensions artérielles, des céphalées, vertiges, insomnie, agitation peuvent survenir.
- Des réactions cutanées (rash, urticaire, prurit) sont exceptionnellement observées, et des cas isolés des réactions anaphylactoïdes avec choc, oedème de Quincke et bronchospasme ont été signalés. Aux premiers signes de telles réactions d'hypersensibilité, il convient d'arrêter le traitement, et de prendre les mesures thérapeutiques appropriées.
- Quelques cas d'hémorragies et/ou de diminution du taux de prothrombine ont été signalés chez des patients traités par pentoxifylline et ayant des facteurs de risque hémorragique (chirurgie récente, ulcère gastro-duodénal) ou recevant des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires.
- Une thrombopénie, une cholestase ou une augmentation de l'activité des aminotransférases ont été rarement rapportées.
- Exceptionnellement, la membrane du comprimé peut être retrouvée dans les selles.

4 SERVICE MEDICAL RENDU

4.1. Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade II)

4.1.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée ^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9)

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères à destination des membres inférieurs, qui entraîne une perte de charge hémodynamique, avec ou sans traduction clinique et dont le meilleur témoin est la chute de l'index de pression systolique (IPS).

On distingue plusieurs stades fonctionnels de l'AOMI (classification de Leriche et Fontaine) :

- stade I (asymptomatique),
- stade II (ischémie d'effort responsable d'une claudication intermittente),
- stade III (ischémie permanente responsable de douleurs du décubitus),
- stade IV (troubles trophiques : ulcérations et/ou nécroses tissulaires).

Les spécialités étudiées ne sont indiquées que dans l'AOMI au stade II.

La claudication intermittente traduit l'inadéquation des besoins des muscles impliqués dans l'exercice au débit artériel disponible pour ces muscles. L'AOMI au stade II est une manifestation de la maladie athéromateuse à prédominance masculine, plus fréquente chez le sujet âgé (prévalence située, selon les auteurs, entre 2 et 6 % des hommes de plus de 60 ans et chez 2% des femmes). Cette prévalence augmente avec l'âge. Seuls 5% des patients présentent une claudication intermittente.

L'AOMI au stade II peut avoir des conséquences fonctionnelles graves (handicap, amputation, perte d'autonomie) et altérer la qualité de vie.

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

L'incidence des complications systémiques augmente avec la sévérité de l'AOMI, mais chez le patient asymptomatique, la mortalité cardiovasculaire est déjà de 2% par an, l'incidence annuelle de l'infarctus du myocarde est de 3% par an et celle des AVC de 1 à 2% par an. La présence de facteurs de risques athéromateux tels que le tabagisme, le diabète, les dyslipidémies, l'hypertension influe sur la progression de l'AOMI.

L'évolution de l'AOMI au stade II est, dans la grande majorité des cas, favorable. À 5 ans, 50 à 75 % des patients claudicants sont stables, voire améliorés du fait du développement d'une circulation collatérale. 25 % environ des claudicants s'aggravent, essentiellement au cours de la première année suivant le diagnostic (7-9 %). Le pourcentage de patients

¹ Jackson et al. « antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease », Chest, 2001, 119, 283-299.

² Burns et al. « Management of peripheral arterial disease in primary care », BMJ, 2002, 326, 584-588.

³ ACC/AHA, Guidelines for management of patients with peripheral arterial disease », 2006.

⁴ The Dutch college of general Practitioners "NHG Practice Guideline : Peripheral arterial disease", december 1999.

⁵ Canadian cardiovascular society « consensus conference : peripheral arterial disease », 2005.

⁶ Clagett et al. "Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy", Chest 2004 Sep;126(3 Suppl):609S-26S

⁷ Prise en charge de l'artériopathie chronique athéroscléreuse des membres inférieurs, HAS 2006.

⁸ Carpentier et al. « Epidémiologie de l'artériopathie des membres inférieurs d'origine athéromateuse », Arch. Mal. Cœur et vaisseaux, tome 98, octobre 2005.

⁹ Leng GC et al., « Exercice for intermittent claudication », The Cochrane collaboration, april 2000.

nécessitant une revascularisation va de 3 à 22 % selon les séries et les populations étudiées. Le risque de progression vers l'ischémie nécessitant des amputations est d'environ 2% par an.

4.1.2. Rapport efficacité/effets indésirables

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Les données issues des cinq études et des deux méta-analyses fournies par le laboratoire sont hétérogènes.

Compte-tenu des insuffisances méthodologiques des études fournies par le laboratoire, une éventuelle quantité d'effet ne peut être précisée dans cette indication.

Malgré la durée de commercialisation de ces spécialités, aucun élément ne permet de documenter leur efficacité en pratique réelle.

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

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).

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

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 CHMP) 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.

Pour les effets indésirables cf. 3.2.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la pentoxifylline est mal établi.

4.1.3. Place dans la stratégie thérapeutique (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11)

Le patient claudicant a un risque cardio-vasculaire élevé.

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI au stade de claudication intermittente (ischémie d'effort, à la mise en charge, se manifestant aux membres inférieurs par une claudication pure sans symptômes au repos) a deux objectifs :

- l'identification et le traitement des facteurs de risque cardio-vasculaire associés (tabagisme, diabète, hypertension, dyslipidémies ...) pour ralentir la progression de

¹⁰ « Recommandations de la société française de cardiologie concernant la pratique de la réadaptation cardiovasculaire chez l'adulte » Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, tome 95, n°10, octobre 2002.

¹¹ Hankey et al. "Medical treatment of peripheral disease", JAMA février, 1, 2006 ; 295 : 547-553.

- l'athérosclérose et prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires graves, voire mortels (accidents vasculaires cérébraux et infarctus du myocarde) qui grèvent lourdement le pronostic du claudicant et représente la mesure la plus importante.
- l'amélioration fonctionnelle de la claudication et de la qualité de vie qui en résulte.

Prise en charge systémique (prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires):

La prise en charge de ces patients artéritiques repose sur une prise en charge globale associant :

- 1/ Prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires associés :
 - le tabagisme (sevrage tabagique),
 - la surcharge pondérale (valeur cible IMC<25kg/m²),
 - le diabète (valeur cible HbA1C < 6,5%) ,
 - les dyslipidémies,
 - l'hypertension artérielle.
- 2/ L'activité physique :

L'entraînement à la marche augmente le périmètre de marche d'en moyenne 150% et améliore la qualité de vie. Cette activité doit être pratiquée quotidiennement pendant au moins 30 minutes et doit être proposée à chaque fois que possible¹⁰.
- 3/ Prévention des complications cardiovasculaires :

Les patients atteints d'AOMI sont à haut risque cardiovasculaire et nécessitent une prise en charge au long cours associant les trois types de traitement suivants :

 - un antiagrégant : aspirine à faible dose (75 à 160 mg/j) qui permet de réduire la mortalité chez ces patients, ou clopidogrel (75 mg/j)
 - une statine (valeur cible LDL<1g/l, équivalent de la prévention secondaire).
 - un IEC, en augmentant progressivement les doses sous surveillance de la pression artérielle et de la créatininémie (démonstré avec le ramipril à 10 mg /j qui permet de réduire la mortalité chez les patients présentant une artériopathie des membres inférieurs) ou un bêta-bloquant.

Prise en charge symptomatique : les traitements chirurgicaux et médicamenteux :

- 1/ Revascularisation endovasculaire ou chirurgicale :

En cas de handicap sévère, lorsqu'un programme d'entraînement à la marche n'est pas possible ou en cas d'absence de réponse à l'exercice physique après 3 mois, ou en cas de perturbations importantes des activités quotidiennes, se pose la question d'un geste de revascularisation. L'indication de revascularisation peut être posée plus précocement en cas de lésions sévères menaçantes sans possibilité de développement d'une collatéralité.
- 2/ Les vasodilatateurs
L'objectif du traitement médicamenteux de la claudication intermittente est de réduire la gêne fonctionnelle et donc d'améliorer la qualité de vie, notamment par une augmentation de la distance de marche.

Selon les recommandations de la HAS, il n'existe pas d'étude ayant montré un effet positif des vasodilatateurs sur les complications systémiques de la maladie, ni sur la

prévention à long terme de la dégradation artérielle du membre et le risque d'amputation.

Pentoxifylline :

Selon des recommandations hollandaises⁴, la pentoxifylline n'est pas recommandée dans la prise en charge de l'AOMI.

Selon des recommandations canadiennes⁵, les études récentes ne confirment pas l'augmentation du périmètre de marche de la pentoxifylline versus placebo chez les patients présentant une AOMI ; ainsi, les preuves ne sont pas suffisantes pour définir clairement ses effets et son utilisation n'est pas recommandée.

L'ACCP⁶ (American College of Clinical Pharmacy) ne recommande pas l'utilisation de la pentoxifylline.

Selon des recommandations américaines³, la pentoxifylline peut être proposée en seconde intention après le cilostazol mais son utilisation est marginale et son efficacité est mal établie.

Selon les recommandations de la HAS⁷, une différence significative a été observée sous pentoxifylline par rapport au placebo sur la distance de marche ($p < 0,001$) ; cependant, aucune différence significative n'a été observée sur la distance de gène. Selon l'analyse parue dans le JAMA en 2006¹¹, la pentoxifylline a été évaluée dans de nombreuses études mais ne s'est pas montrée efficace où s'est montrée moins efficace que les traitements de référence.

Pour information :

Le cilostazol (sans AMM en France) permet d'améliorer de 35 à 109% le périmètre de marche et d'améliorer les symptômes.

Selon les recommandations de la HAS⁷, le cilostazol est significativement supérieur ($p < 0,001$) au placebo sur des critères intermédiaires seulement (pour le critère distance de marche avec un effet-taille de l'amélioration qui va jusqu'à 2,15 après 3 mois de traitement) mais n'est pas statistiquement différente du placebo pour la distance de gène.

Le cilostazol est préconisé par les recommandations américaines (ACC/AHA 2006).

3/ Les statines :

Parmi les hypolipémiants, seules les statines ont montré un effet bénéfique dans l'artériopathie des membres inférieurs. La simvastatine et l'atorvastatine ont été les deux molécules les plus étudiées. À côté de leur effet bénéfique systémique sur les événements cardio-vasculaires et la mortalité, toutes deux ont démontré, à un an, un effet bénéfique sur la gêne fonctionnelle des membres inférieurs. Ces molécules sont actuellement sous-utilisées chez les patients atteints d'AOMI.

Certaines études suggèrent un effet des statines, qu'il reste à confirmer, sur la distance de marche.

4.1.4. Intérêt de santé publique

Si l'AOMI est potentiellement grave, la pentoxifylline 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.

La pentoxifylline ne prévient pas les accidents ischémiques et n'a pas montré d'impact sur la morbidité ni 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 du médicament est faible et de pertinence clinique discutable.

En l'état actuel des connaissances, la pentoxifylline n'a pas d'intérêt de santé publique.

4.1.5.Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans cette indication.

Remarque de la Commission de la Transparence :

Le service médical rendu de cette spécialité est insuffisant dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade II) pour l'ensemble de la population concernée par cette indication, quelles que soient les modalités de prise en charge par l'assurance maladie.

4.2. 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

4.2.1. 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, allant des conséquences du vieillissement « normal » aux symptômes d'une pathologie sous-jacente.

L'ancienne terminologie française de l'AMM « Déficit intellectuel pathologique du sujet âgé », et la terminologie actuelle de l'AMM « Déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé » sont rarement retrouvées dans la littérature.

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).

Le concept de DIPSA recouvre des troubles cliniquement très hétérogènes chez le sujet âgé. L'hétérogénéité des troubles du DIPSA ne permet pas de conclure à une estimation de sa fréquence au sein de la population, si un tel syndrome existe.

La plainte mnésique n'est pas prédictive d'une maladie et la valeur prédictive péjorative de la seule plainte mnésique est controversée.

Un autre concept est celui du MCI « Mild Cognitive Impairment » dont l'idée sous-jacente est d'identifier les sujets ayant un risque d'évoluer vers une démence. Les sujets répondant à ces critères de MCI présentent :

- Une plainte de mémoire du patient ou de l'entourage ;
- Un trouble mnésique objectivé par les tests ;
- Pas de modification des activités quotidiennes ;
- Pas d'atteinte des autres fonctions cognitives ;
- Absence de syndrome démentiel ;

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.

Ce concept de MCI est aujourd'hui une entité à part entière, différente du concept de DIPSA. Aussi, les spécialités ayant une indication dans le DIPSA ne peuvent être, par analogie, considérées comme étant indiquées dans le MCI.

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.

Si le déficit cognitif s'avère être la conséquence d'une maladie sous-jacente, neurodégénérative (Alzheimer, Parkinson,...) ou autre (vasculaire, métabolique, iatrogène, ...), il est essentiel de la diagnostiquer rapidement, de manière à mettre en œuvre une prise en charge spécifique.

Le DIPSA apparaît aujourd'hui comme un concept flou, dont il est difficile de mesurer l'impact éventuel sur la qualité de vie des patients.

4.2.2.Rapport efficacité/effets indésirables

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le laboratoire n'a fourni aucune étude clinique dans cette indication. Une éventuelle quantité d'effet de la pentoxifylline ne peut donc être précisée dans cette indication.

Compte tenu des données cliniques actuellement disponibles, l'efficacité de la pentoxifylline n'apparaît pas établie, dans une population de patients dont la pathologie est un concept flou et mal établi.

Pour les effets indésirables cf. 3.2.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la pentoxifylline dans cette indication est mal établi.

4.2.3.Place dans la stratégie thérapeutique¹²

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, fréquente dans cette classe d'âge), un épisode dépressif ou une maladie 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 lesquelles 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.

Le DIPSA apparaît comme un concept hétérogène dont la prise en charge est variable selon la cause.

L'intérêt de la pentoxifylline (efficacité, taille de l'effet) n'est pas établi.

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

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

La pentoxifylline n'a pas de place démontrée dans la stratégie thérapeutique de ces affections.

¹² Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56 : 1154-66. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology.

4.2.4.Intérêt 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 d'un médicament 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, la pentoxifylline ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

4.2.5.Recommandations de la commission de la Transparence

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans cette indication.

4.3. CONCLUSION

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans l'ensemble des indications de l'AMM.