



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 mai 2006

Suite à la demande du ministre chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale, la commission réexamine les spécialités suivantes :

PERSANTINE 75 mg, comprimé enrobé

B/30 (CIP : 308 203-3)

B/100 (CIP: 319 982-9)

Liste II

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

PERSANTINE 10 mg/2 ml, solution injectable, ampoule

10 ampoules en verre de 2 ml (CIP : 562 340-9)

Liste I

Conditions actuelles de prise en charge : Collectivités

Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

Dipyridamole

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu par les spécialités.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Dipyridamole

1.2. Indications remboursables

PERSANTINE 75 mg, comprimé enrobé

Prévention des accidents thrombo-emboliques systémiques :

en association aux anticoagulants oraux chez les porteurs de prothèses valvulaires.

en association à l'acide acétylsalicylique lors des pontages aortocoronariens ou au décours d'un infarctus du myocarde. Il n'est pas établi que l'association soit supérieure à l'aspirine seule.

PERSANTINE 10 mg/2 ml, solution injectable, ampoule

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Explorations fonctionnelles cardiovasculaires :

la détection d'une ischémie myocardique se fait par un test électrocardiographique d'effort accompagné ou non d'une scintigraphie myocardique. L'utilisation de Persantine injectable est indiquée lorsqu'un test d'effort ne peut être effectué ou n'est pas contributif (bloc de branche gauche).

Par ailleurs le test scintigraphique à la Persantine injectable peut être éventuellement combiné à une épreuve d'effort selon différents protocoles afin d'optimiser la détection de l'ischémie.

1.3. Posologies

PERSANTINE 75 mg, comprimé enrobé

3 à 5 comprimés dragéifiés par jour (dose moyenne 300 mg par jour) à répartir dans la journée.

PERSANTINE 10 mg/2 ml, solution injectable, ampoule

0,56 mg/kg à 0,80 mg/kg en perfusion IV en 4 minutes.

Cette dose peut éventuellement être augmentée sans dépasser 0,95 mg/kg en 6 minutes.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION

PERSANTINE 75 mg, comprimé enrobé

Avis de la Commission du 24 novembre 1999

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

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

3.2. Effets indésirables (données RCP)

PERSANTINE 75 mg, comprimé enrobé

Possibilité de nausées, vomissements, diarrhée, céphalées, vertiges.

De très rares cas de myalgies ont été décrits chez des patients traités par PERSANTINE.

Du fait de ses propriétés vasodilatatrices, le dipyridamole peut également induire hypotension, bouffées de chaleur et tachycardie. Il peut rarement entraîner une aggravation de la symptomatologie coronaire.

En raison de la présence de Jaune orangé S (E 110), risque de réactions allergiques.

Des réactions d'hypersensibilité telles que : éruptions cutanées, urticaire et angioedème ont été rapportées.

Le dipyridamole peut entraîner des bronchospasmes.

Des cas isolés de thrombopénie ont été rapportés.

Très rares cas d'accidents hémorragiques observés lorsque le dipyridamole est associé à un médicament susceptible d'interférer avec l'hémostase.

Le dipyridamole peut être incorporé dans des calculs biliaires.

PERSANTINE 10 mg/2 ml, solution injectable, ampoule

Effets indésirables majeurs :

Lors d'une épreuve au dipyridamole, les incidences de décès (0,95/10 000) ou d'infarctus non léthal (1,8/10 000) sont faibles et équivalentes à celles observées lors d'un test d'effort.

Les autres complications graves apparaissent également très rares :

- arythmies ventriculaires (0,8/10 000)
- bronchospasme sévère (1,2/10 000)
- accident vasculaire cérébral constitué (0,1/10 000)
- accident ischémique transitoire (1,2/10 000)

Effets indésirables mineurs :

Les effets indésirables mineurs (40 à 55% des patients explorés) résultent le plus souvent de l'effet vasodilatateur systémique du dipyridamole. Les effets indésirables suivants ont été rapportés : douleur thoracique (20%), céphalées (12%), vertiges (12%), extrasystoles ventriculaires (5%), nausées (5%), hypotension artérielle (5%), flushs (3%), tachycardie sinusale (3%), douleur non spécifique (3%), dyspnée (3%), hypertension artérielle (2%), paresthésies (1%), asthénie (1%) et dyspepsie (1%).

4 SERVICE MEDICAL RENDU

4.1. Caractère habituel de gravité des affections traitées

PERSANTINE 75 mg, comprimé enrobé

Les accidents thrombo-emboliques sont responsables d'une mortalité et d'une morbidité importantes. L'objectif de la prévention de la maladie thrombo-embolique est d'éviter les deux complications que sont la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire.

Les patients porteurs de prothèses valvulaires ou ayant subi un pontage coronarien ou après infarctus du myocarde, sont à haut risque de complications thromboemboliques. L'utilisation

d'anticoagulants oraux, seuls ou en association à des antiagrégants plaquettaires, diminue ce risque.

PERSANTINE 10 mg/2 ml, solution injectable, ampoule

Les explorations fonctionnelles cardiovasculaires utilisant le dipyridamole par voie injectable sont destinées à détecter une éventuelle ischémie myocardique, pouvant conduire à des complications et engager le pronostic vital.

4.2. Rapport efficacité/effets indésirables

PERSANTINE 75 mg, comprimé enrobé

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive.

En l'absence de données cliniques, l'efficacité de cette spécialité est mal établie.

La tolérance de cette spécialité est acceptable.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est mal établi.

PERSANTINE 10 mg/2 ml, solution injectable, ampoule

Cette spécialité est à visée diagnostique.

En l'absence de données cliniques, la quantité d'effet du dipyridamole ne peut être précisée. Selon des avis d'experts, cette spécialité peut être utile dans les explorations fonctionnelles cardiovasculaires.

La tolérance de cette spécialité est acceptable.

En l'état actuel des connaissances, le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est mal établi.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

➤ **Prévention des accidents thrombo-emboliques systémiques, en association aux anticoagulants oraux chez les patients porteurs de prothèses valvulaires ; en association à l'acide acétylsalicylique lors des pontages aortocoronariens ou au décours d'un infarctus du myocarde**

Dans le cadre de la prévention des complications thrombo-emboliques, le traitement anticoagulant comprend des héparines injectables (non fractionnées et de bas poids moléculaire) avec un relais précoce par antivitamine K.

Dans certains cas, des antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole) peuvent être associés aux anticoagulants.

Chez les patients porteurs de prothèses valvulaires, l'association des antiagrégants plaquettaires, tels que l'aspirine, à un anticoagulant a induit une diminution de risque de complications thrombo-emboliques et de la mortalité. Selon deux revues Cochrane^{1 2}, aucune différence n'a été mise en évidence entre l'aspirine et le dipyridamole sur la diminution des complications thrombo-emboliques et la mortalité vasculaire.

De plus, l'association de dipyridamole à l'aspirine n'a pas entraîné de réduction significative des événements vasculaires (IDM, mortalité vasculaire...) par rapport à l'aspirine seule.³

¹ Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves – Review Cochrane 2006

² Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease - Review Cochrane 2006

³ Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients – Antithrombotic Trialists' collaboration BMJ 2002, 324 ; 71-86

The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of cardiology – European Heart Journal (2004) 25, 166-181

Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation du dipyridamole (seul ou en association à l'aspirine) par rapport à de faibles doses d'aspirine.

Le niveau d'efficacité du dipyridamole est mal établi, sa place dans la stratégie thérapeutique de prévention des accidents thromboemboliques, chez les patients porteurs de prothèses valvulaires ou ayant subi un pontage coronarien ou après infarctus du myocarde, n'est pas établie et il existe des alternatives thérapeutiques qui ont fait preuve de leur efficacité.

➤ **Explorations fonctionnelles cardiovasculaires :**

Le dipyridamole est utilisé comme agent pharmacologique pour épreuve diagnostique. En effet, le dipyridamole est utilisé en scintigraphie du myocarde pour dépister les zones à ischémie silencieuse. Il est administré comme agent pharmacologique, soit seul (patient incapable d'approcher la Fréquence Maximale Théorique, FMT, lors d'un effort ou de réaliser un effort de pédalage), soit en complément d'un effort, avant injection du radiopharmaceutique (thallium-201 ou MIBI-99mTc ou tétrofosmin-99mTc). La dobutamine est utilisée de façon analogue lors de l'échocardiographie. Le dipyridamole est mieux adapté que la dobutamine au délai nécessaire à la réalisation des images scintigraphiques et ne nécessite pas les mêmes précautions : paliers inutiles de doses et surveillance plus courte. En revanche, la présence du cardiologue est indispensable au moment de l'injection (surveillance de la tension artérielle, éventuel épisode asthmatique). Cette spécialité semble conserver sa place dans la stratégie diagnostique de l'ischémie myocardique.

4.4. Intérêt en termes de santé publique

PERSANTINE 75 mg, comprimé enrobé

Compte tenu :

- d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi,
- de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique,

cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

PERSANTINE 10 mg/2 ml, solution injectable, ampoule

Compte tenu :

- d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi,
- de sa place dans la stratégie diagnostique,

cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

PERSANTINE 75 mg, comprimé enrobé

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

Remarque de la Commission de la Transparence :

Cette spécialité peut être utilisée chez des patients ayant une pathologie coronarienne, affection inscrite sur la liste des Affections de Longue Durée.

PERSANTINE 10 mg/2 ml, solution injectable, ampoule

Le service médical rendu par cette spécialité est faible dans l'indication de l'AMM.

Remarque de la Commission de la Transparence :

Cette spécialité est indiquée dans les explorations fonctionnelles cardiovasculaires. Cette indication relève d'un usage hospitalier.