



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 juillet 2006

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

PRAXILENE 100 mg, gélule

Boîte de 20 gélules (CIP : 332 879-3)

Boîte de 100 gélules (CIP : 553 691-7)

PRAXILENE 200 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 20 comprimés (CIP : 324 264-3)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 342 055-3)

Boîte de 50 comprimés (CIP : 559 237-6)

Laboratoires MERCK LIPHA SANTE FRANCE

naftidrofuryl (oxalate de)

liste II

Date de l'AMM : 22/08/1990

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

naftidrofuryl (oxalate de)

1.2. Indications remboursables

- Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II).
- Traitement 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).
- Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.

1.3. Posologie

- Artériopathies des membres inférieurs : 2 gélules à 100 mg ou 1 comprimé à 200 mg, 3 fois par jour, soit 600 mg de naftidrofuryl.
- Déficit pathologique chronique du sujet âgé, syndrome de Raynaud : 1 gélule à 100 mg 3 fois par jour, soit 300 mg de naftidrofuryl sans dépasser 4 gélules par jour ; ou 1 comprimé à 200 mg 2 fois par jour, soit 400 mg de naftidrofuryl.

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

Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2).

1/ Recommandations pour l'évaluation de l'efficacité

Le consensus TASC de 2000¹ retient 4 critères d'efficacité pour la prise en charge de la claudication intermittente :

- augmentation de la distance de marche (sans douleur et absolue) évaluée selon un protocole standardisé. L'évaluation du résultat du traitement de la claudication repose préférentiellement sur cette mesure,
- amélioration des symptômes évaluée par un questionnaire fondé sur une classification de la claudication intermittente,
- amélioration de la qualité de vie jugée sur des questionnaires standardisés (SF 36 ou RAND-36),
- preuve objective de la perméabilité des axes artériels revascularisés jugée sur l'imagerie.

L'EMA* recommande, comme critère principal d'efficacité pour évaluer les médicaments chez les sujets avec une AOMI de stade II, la distance de marche sur tapis roulant (vitesse de 3.2 km/h et pente à 12%), distance initiale de claudication (ICD, c'est-à-dire la distance pouvant être parcourue sans douleur) en premier choix car plus proche de la « vraie vie » et distance absolue de claudication (ACD) en complément, car moins subjective.

**Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of peripheral arterial occlusive disease" - CPMP/EWP/714/98 rev 1, avril 2002*

Pour évaluer l'efficacité des médicaments à visée préventive des événements ischémiques chez les patients atteints d'AOMI, quel que soit le stade, l'EMA recommande un critère principal d'efficacité pouvant être constitué d'un ou plusieurs des critères suivants :

- mortalité toute cause ou cardiovasculaire,
- morbi-mortalité cardiovasculaire : infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, décès vasculaires,
- amputations majeures (critère recommandé essentiellement dans les AOMI de stade III-IV, dans un critère composite).

¹ TransAtlantic Inter-Society Consensus. Management of peripheral arterial disease (PAD). J Vasc Surg 2000;31(1 Pt 2):S1-S296

Le laboratoire a rappelé cinq études qui avaient été présentées à la commission de la transparence en 2004 :

2. Etudes randomisées en double aveugle versus placebo :

2.1 Etudes réalisées selon les recommandations européennes de 1987 :

- **Etude MAASS (1980-1983)**

Méthodologie :

Etude randomisée en double aveugle, versus placebo, conduite chez 138 patients pendant 3 mois.

Critères d'inclusion :

- Age moyen : 57 ans (40-70 ans).
- AOMI de stade II depuis au moins 6 mois.
- distance de marche indolore sur tapis roulant : 100 à 300 m.
- patients dont la distance de marche n'a pas varié de plus de 30 %

Traitement :

Naftidrofuryl 200 mg x3/j (N=72) *versus* placebo (N=66) pendant 3 mois après sevrage thérapeutique d'un mois.

Critères de jugement :

- distances de marche indolore (DMI) et maximale (DMM) sur tapis roulant dans des conditions standardisées (pente 10%, vitesse 5 km/h).

Résultats :

Augmentation de la distance de marche indolore de l'ordre de 40 m en faveur de naftidrofuryl soit une augmentation de la moyenne géométrique de 46% dans le bras naftidrofuryl *versus* 16% dans le bras placebo.

Le gain de la distance de marche maximale est de l'ordre de 30 m en faveur du bras naftidrofuryl.

- **Etude ADHOUTE (1982-1984)²**

Méthodologie :

Etude en double-aveugle versus placebo, en groupes parallèles conduite chez 150 patients pendant 6 mois.

Critères d'inclusion :

Hommes ou femmes de 40 à 70 ans (âge moyen : 67 ans) avec claudication intermittente stade II connue depuis au moins 6 mois confirmée par angiographie ou écho-doppler. Les patients inclus avaient un périmètre de marche sans douleur sur tapis roulant (vitesse 3 km/h, pente de 10%) compris entre 150 et 300 mètres. La distance de marche ne devait pas avoir varié de plus de 20 % durant la période de sevrage thérapeutique d'1 mois.

Traitement :

² Adhoute et al. « Naftidrofuryl in chronic arterial disease results of a six month controlled multicenter study using naftidrofuryl tablets 200mg », angiology 1986, 37 ; 160-167.

- Naftidrofuryl 200 mg x 3/j (N=64)
- Placebo (N=54)

Critères de jugement :

- distances de marche indolore (DMI) sur tapis roulant dans des conditions standardisées (pente 10%, vitesse 3 km/h).
- pression artérielle mesurée au niveau tibial et de la cheville.

Résultats :

150 patients ont été inclus dans l'étude, 32 ont été exclus de l'analyse (12 perdus de vue, 1 décès, 5 pour raison médicale, 5 pour chirurgie, 4 arrêts de traitement et 5 pour effets indésirables).

L'analyse a été effectuée en *per protocole* chez 118 patients.

Distance de marche sans douleur, après 6 mois de traitement :

	Naftidrofuryl n = 64	Placebo n=54
J 0	214,95 $\pm$ 58.33	214,98 $\pm$ 57.92
A 6 mois	416,36 $\pm$ 273,58	313,01 $\pm$ 169,56*
Gain	201,37 $\pm$ 254,80	98,33 $\pm$ 145,65

* p< 0,02

Un gain de 103 mètres de la DMI a été observé chez les patients sous naftidrofuryl par rapport à ceux sous placebo.

• **Etude ADHOUTE/BOCCALON (1985-1989)³**

Méthodologie :

Etude en double-aveugle versus placebo, en groupes parallèles réalisée chez 112 patients pendant 6 mois.

Critères d'inclusion :

Hommes ou femmes de 40 à 70 ans (âge moyen : 67 ans) avec claudication intermittente stade II connue depuis au moins 6 mois confirmée par angiographie ou écho-doppler. Les patients inclus avaient un périmètre de marche sans douleur sur tapis roulant (vitesse 3 km/h, pente de 10%) compris entre 150 et 300 mètres. La distance de marche ne devait pas avoir varié de plus de 20 % durant la période de sevrage thérapeutique d'1 mois.

Traitement :

- Naftidrofuryl 316,5 mg x 2/j (N=52)
- Placebo (N=42)

³ Adhoute, Boccalon et al. « Treatment of stage II arterial disease of the lower limbs with the serotonergic antagonist naftidrofuryl : results after 6 months of a controlled, multicenter study », Journal of cardiovascular pharmacology, 1990, 16 (suppl.3) : 75-80.

Critères de jugement :

- distances de marche indolore (DMI) et maximale (DMM) sur tapis roulant dans des conditions standardisées (pente 10%, vitesse 3 km/h).
- pression artérielle mesurée au niveau tibial et de la cheville,

Résultats :

112 patients ont été inclus dans l'étude, 15 ont été perdus de vue et 3 ont arrêté le traitement pour chirurgie ou effet indésirable.

L'analyse a été effectuée en *per protocole* chez 94 patients.

Après 6 mois de traitement :

Distance de marche sans douleur

	Naftidrofuryl n=52	Placebo n=42
J 0	227,21 $\pm$ 54,31	214,10 $\pm$ 49,89
A 6 mois	350,92 $\pm$ 155,10	287,31 $\pm$ 137,26*
Gain absolu***	124 mètres	73 mètres

Distance de marche maximale

	Naftidrofuryl n=52	Placebo n=42
J 0	292,61 $\pm$ 92,50	263,36 $\pm$ 71,31
A 6 mois	469,39 $\pm$ 181,85	336,64 $\pm$ 171,02**
Gain absolu***	176 mètres	74 mètres

* p< 0,05 , **p< 0,001

***Valeur de gain non disponible dans la publication.

Un gain de 51 mètres sur la distance de marche sans douleur et de 102 mètres sur la distance de marche maximale ont été observés chez les patients sous naftidrofuryl par rapport à ceux sous placebo.

2.2. Etudes réalisées selon les recommandations européennes de 1995 :

- **Etude NCIS - Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study – E. KIEFFER, A. BAHNINI (1996-1999)⁴.**

Méthodologie :

⁴ Kieffer et al. « Une nouvelle étude démontre l'efficacité du naftidrofuryl dans le traitement de la claudication intermittente », International angiology, mars 2001 ; vol. 20 : 58-65.

Etude en double-aveugle versus placebo, en groupes parallèles, réalisée chez 196 patients pendant 6 mois.

Critères d'inclusion :

Hommes ou femmes de 35 à 85 ans (âge moyen : 67 ans) avec claudication intermittente stade II connue depuis au moins 6 mois et stable depuis 3 mois et confirmée par artériographie ou écho-doppler. Tous les patients avaient déjà bénéficié d'une rééducation à la marche. Les patients avaient un périmètre de marche sans douleur et maximal sur tapis roulant (vitesse 3,2 km/h, pente de 10%) compris entre 100 et 300 mètres. La distance de marche ne devait pas avoir varié de plus de 25 % durant la période de sevrage thérapeutique d'un mois.

Les patients ayant une observance du traitement inférieure à 75% pendant la période d'inclusion d'1 mois sous placebo ont été exclus.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables, à l'exception de l'indice de masse corporelle plus élevé dans le groupe naftidrofuryl.

Traitements :

- Naftidrofuryl 200 mg x 3/j (N=98),
- Placebo (N=98).

Critères principaux d'efficacité : distances de marche indolore (DMI) et maximale (DMM) sur tapis roulant dans des conditions standardisées (pente 10%, vitesse 3,2 km/h) à 6 mois. L'analyse a été effectuée en intention de traiter chez 181 patients, aucune donnée n'étant disponible chez 15 patients au début de l'étude.

Durée de l'étude : 6 mois de traitement, suivis de 6 mois sans traitement.

Résultats :

Après 6 mois de traitement :

- le naftidrofuryl a permis une amélioration significative de la DMI de 158 mètres versus 30 mètres dans le groupe placebo, soit un gain de 128 mètres ($p < 0,001$).
- le naftidrofuryl a permis une amélioration significative de la DMM de 159 mètres versus 28 mètres dans le groupe placebo, soit un gain de 131 mètres ($p < 0,001$).

N.B. L'écart type sur la mesure de la distance de marche était de l'ordre de 60 m.

- **Etude APIEC (Artériopathie Praxilene Independence Evenements Critiques). H. BOCCALON (1996-1999)⁵.**

Cette étude a évalué l'efficacité du naftidrofuryl chez des patients avec claudication intermittente (stade II) dans des conditions de marche naturelle, non standardisée.

Méthodologie :

Etude en double-aveugle, randomisée versus placebo, en groupes parallèles, multicentriques réalisée chez 182 patients.

Critères d'inclusion :

Patients âgés de 40 à 80 ans (âge moyen : 65 ans) avec artériopathie des membres inférieurs au stade de la claudication intermittente stade II confirmée par écho-doppler. Les patients inclus avaient un périmètre de marche sans douleur inférieur à 500 m

⁵ Boccalon et al. « Effet du naftidrofuryl sur la distance de marche physiologique chez des patients au stade de claudication intermittente », Ann. Cardiol. Angéiol. 2001 ; 50 : 175-182.

(moyenne 358 mètres dans le groupe naftidrofuryl versus 393 dans le groupe placebo) et un index de pression systolique (IPS) compris entre 0,60 et 0,90.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables, à l'exception du nombre de patients diabétiques plus élevé dans le groupe naftidrofuryl (11 patients diabétiques de plus dans le bras traité).

Traitements :

- Naftidrofuryl 200 mg x 3/j (N=97),
- Placebo (N=85).

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement médical comprenant la prescription d'un antiagrégant plaquettaire, une sensibilisation au sevrage tabagique, ainsi que des exercices physiques.

Critères de jugement : distances de marche indolore (DMI) et maximale (DMM) mesurées à l'aide du dispositif de mesure PADHOC®; 4 mesures ont été effectuées à J0, J90, J180 et J360.

Le PADHOC mesure la distance intermalléolaire par télémétrie ultrasonique (holter de marche). Il permet d'effectuer une mesure de la distance de marche dans des conditions de marche naturelle, le patient marchant au rythme qu'il souhaite. Ce type de mesure n'est pas standardisé.

Analyse statistique :

L'analyse a été effectuée en intention de traiter chez 168 patients (naftidrofuryl : N=88 ; placebo : N=80), 14 patients n'ayant pas été revus après la visite initiale.

Résultats :

Après 12 mois de traitement, le naftidrofuryl a permis une amélioration significative de :

- la DMI de 263 mètres versus 24 mètres dans le groupe placebo, soit un gain de 239 mètres ($p<0,001$).
- la DMM de 295 mètres versus 5 mètres dans le groupe placebo, soit un gain de 290 mètres ($p<0,001$).

2.3. Résumés des études présentées :

Distance de marche indolore (DMI)

Etude	naftidrofuryl	placebo	Variation naftidrofuryl vs placebo	Significativité naftidrofuryl vs placebo
MAASS 3 mois	N= 72 DMI initiale : 130 m DMI finale : 188 m Δ : 58 m	N= 66 DMI initiale : 130 m DMI finale : 150 m Δ : 20 m	38 m	< 0,003
ADHOUTE 6 mois	N= 64 DMI initiale : 215 m DMI finale : 416 m Δ : 201 m	N= 54 DMI initiale* : 215 m DMI finale* : 313 m Δ : 98 m	103 m	< 0,02
ADHOUTE/ BOCCALON 6 mois	N= 52 DMI initiale : 227 m DMI finale : 351m Δ : 124 m	N= 42 DMI initiale : 214m DMI finale : 287 m Δ : 73 m	51 m	< 0,05
NCIS 6 mois	N= 89 DMI initiale : 172 m DMI finale : 330 m Δ : 158 m	N= 92 DMI initiale : 178 m DMI finale : 208 m Δ : 30 m	128 m	< 0,001
APIEC 12 mois	N= 88 DMI initiale : 358 m DMI finale : ND Δ : 263	N= 80 DMI initiale : 393 m DMI finale : ND Δ : 24 m	239 m	< 0,001

Δ : écart en mètres de la distance de marche entre la valeur finale et la valeur initiale.

ND : Non Disponible

Distance de marche maximale (DMM)

Etude	naftidrofuryl	placebo	Variation naftidrofuryl vs placebo	Significativité naftidrofuryl vs placebo
MAAS 3 mois	N= 72 DMM initiale : 198 m DMM finale : 278 m Δ : 80 m	N= 66 DMM initiale : 196 m DMM finale : 245 m Δ : 49 m	31 m	ND
ADHOUTE 6 mois	N= 65 DMM initiale* : ND DMM finale* : ND Δ : ND	N= 54 DMM initiale* : ND DMM finale* : ND Δ : ND	ND	ND
ADHOUTE/ BOCCALON 6 mois	N= 52 DMM initiale : 293 m DMM finale : 469 m Δ : 176 m	N= 42 DMM initiale : 263 m DMM finale : 337 m Δ : 74 m	102 m	P < 0,001
NCIS 6 mois	N= 89 DMM initiale : 192 m DMM finale : 351 m Δ : 159 m	N= 92 DMM initiale : 203 m DMM finale : 231 m Δ : 28 m	131 m	< 0,001
APIEC 12 mois	N= 88 DMM initiale : 578 m DMM finale : ND Δ : 295 m	N= 80 DMM initiale : 647 m DMM finale : ND Δ : 5 m	290 m	< 0,001

Δ : écart en mètres de la distance de marche entre la valeur finale et la valeur initiale.

ND : Non Disponible

3. Etudes versus comparateur actif :

Néant.

Le laboratoire n'a fourni aucune étude dans les indications suivantes :

- Traitement 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).
- Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.

3.2. Effets indésirables

- Rarement, troubles digestifs (diarrhée, vomissements, douleurs épigastriques), éruption cutanée,
- Exceptionnellement, quelques cas d'atteinte hépatique ont été signalés,
- Chez quelques patients ayant pris le médicament sans boisson au moment du coucher, la gélule a provoqué une oesophagite,
- Exceptionnellement, lithiase rénale oxalo-calcique

3.3. Conclusions

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

Il n'existe pas d'étude ayant établi un lien entre l'amélioration de la distance de marche et un bénéfice en termes d'autonomie de marche dans les conditions de la vie courante, ce qui rend difficile l'appréciation de la taille de l'effet réel pour le patient.

La durée des essais n'excède pas 6 mois dans les conditions standardisées.

Sauf dans l'étude NCIS, on ne sait pas si les patients ont bénéficié d'un programme de marche bien conduit, avant ou durant la réalisation de l'étude.

Dans l'étude APIEC, la mesure de la distance de marche a été réalisée au cabinet de l'angiologue. Le gain observé dans cette étude semble plus important que dans les études précédemment citées, mais la méthode utilisée (PADHOC) n'est pas standardisée.

Globalement, la taille de l'effet du naftidrofuryl associé à des mesures thérapeutiques diverses a été variable selon les essais (gain de 38 à 240 m de distance de marche sans douleur et de 30 à 290 m de distance de marche maximale selon les essais). L'hétérogénéité des résultats observés ne permet pas de quantifier précisément et de façon pertinente l'efficacité du naftidrofuryl dans cette indication.

Certaines études fournies par le laboratoire présentent des insuffisances méthodologiques (absence de calcul du nombre de sujets nécessaires, résultats en per protocole).

Enfin, pour l'ensemble des études précédemment décrites, la non-inclusion systématique des patients dont la variabilité était excessive (pour la mesure de la distance de marche) pose le problème de la généralisation des résultats à cette sous-population.

4 SERVICE MEDICAL RENDU

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

4.1.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée ^(6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14)

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.

⁶ Jackson et al. « antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease », Chest, 2001, 119, 283-299.

⁷ Burns et al. « Management of peripheral arterial disease in primary care », BMJ, 2002, 326, 584-588.

⁸ ACC/AHA, Guidelines for management of patients with peripheral arterial disease », 2006.

⁹ The Dutch college of general Practitioners "NHG Practice Guideline : Peripheral arterial disease", december 1999.

¹⁰ Canadian cardiovascular society « consensus conference : peripheral arterial disease », 2005.

¹¹ 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

¹² Prise en charge de l'artériopathie chronique athéroscléreuse des membres inférieurs, HAS 2006.

¹³ Carpentier et al. « Epidémiologie de l'artériopathie des membres inférieurs d'origine athéromateuse », Arch. Mal. Cœur et vaisseaux, tome 98, octobre 2005.

¹⁴ Leng GC et al., « Exercise for intermittent claudication », The Cochrane collaboration, april 2000.

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 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

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 pendant des durées limitées. L'effectif total des patients inclus dans les essais a été d'environ 1300, effectif faible compte tenu de la fréquence de la pathologie et de la période de 30 ans de commercialisation du naftidrofuryl.

Les études MAAS, ADHOUTE, ADHOUTE/BOCCALON et NCIS ont montré un effet symptomatique du naftidrofuryl sur la distance de marche sans douleur lors de tests effectués sur tapis roulant dans des conditions standards.

Dans ces études réalisées en conditions standardisées, il a été observé, selon les études, une amélioration de :

- la DMI sous naftidrofuryl par rapport au placebo de 38 à 128 m ;
- la DMM sous naftidrofuryl par rapport au placebo de 31 à 131 m.

Dans l'étude APIEC, réalisée dans des conditions de marche naturelle, pendant une durée de 1 an, il a été observé une amélioration de la DMI sous naftidrofuryl par rapport au placebo de 239 m, et de la DMM sous naftidrofuryl par rapport au placebo de 290 m.

Les résultats observés sont hétérogènes.

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). Les données permettent de mettre en évidence au mieux un effet faible.

On ne dispose d'aucune donnée à 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.

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 du naftidrofuryl 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 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 profil de tolérance du médicament est acceptable. Pour les effets indésirables : cf 3.2

Le rapport efficacité/effets indésirables du naftidrofuryl (PRAXILENE) est faible.

4.1.3 Place dans la stratégie thérapeutique (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16)

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 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/ Activité physique¹⁵ :

L'entraînement à la marche augmente le périmètre de marche (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 possible.

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.

¹⁵ « 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.

¹⁶ Hankey et al. "Medical treatment of peripheral disease", JAMA février, 1, 2006 ; 295 : 547-553.

- 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 HAS¹², 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.

Toujours selon ces recommandations, un effet positif significatif du naftidrofuryl a également été démontré sur une échelle de qualité de vie élaborée pour être sensible au handicap de l'artériopathie.

Le naftidrofuryl n'est pas cité dans les autres recommandations.

Selon l'analyse parue dans le JAMA en 2006¹⁶, le naftidrofuryl a été évalué dans de nombreuses études mais ne s'est pas montrée efficace où s'est montrée moins efficace que les traitements de référence.

Le naftidrofuryl est un traitement médical symptomatique d'appoint en complément des mesures hygiéno-diététiques, de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et de la rééducation à la marche.

Compte tenu des données disponibles, une réévaluation du bénéfice/risque du traitement par naftidrofuryl devrait être proposé après 3 à 6 mois afin de juger de l'intérêt de la poursuite du traitement.

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 HAS, 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 gêne.

Le cilostazol est recommandé 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 en termes de santé publique

Si l'AOMI est potentiellement grave, PRAXILENE 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.

PRAXILENE ne prévient pas les accidents ischémiques et n'a pas montré d'impact sur la morbidité ni sur la mortalité.

La quantité d'effet du médicament est faible et de pertinence clinique discutable.

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

4.1.5 Recommandation de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par ces spécialités est faible dans cette indication.

Remarque de la Commission de la Transparence :

Le service médical rendu de ces spécialités est faible 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).

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 ». 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

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

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

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

Le profil de tolérance du médicament est acceptable. Pour les effets indésirables : cf 3.2.

Le rapport efficacité/effets indésirables du naftidrofuryl (PRAXILENE) dans cette indication est donc mal établi.

4.2.3 Place dans la stratégie thérapeutique¹⁷

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 PRAXILENE (efficacité, taille de l'effet) n'est pas établi dans ces affections.

PRAXILENE 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 PRAXILENE dans cette prise en charge.

PRAXILENE n'a pas démontré de place dans la stratégie thérapeutique de ces affections.

¹⁷ 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 en termes 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, PRAXILENE 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 ces spécialités est insuffisant dans cette indication.

4.3. Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud

4.3.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée ^{18, 19, 20}

Le syndrome de Raynaud est caractérisé 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 de paresthésies des doigts accompagne souvent la phase de pâleur ou de cyanose.

Pendant la phase hyperémique, en plus de la rougeur et de la chaleur, les sujets ressentent une douleur pulsatile.

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 5 à 10% des femmes, 3 à 5 % des hommes, plus particulièrement les sujets jeunes.

L'évolution est le plus souvent bénigne. 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 des patients (douleurs, paresthésies, anxiété et préjudice esthétique).

4.3.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

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

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 profil de tolérance du médicament est acceptable. Pour les effets indésirables : cf 3.2.

Le rapport efficacité/effets indésirables du naftidrofuryl (PRAXILENE) dans cette indication est donc mal établi.

¹⁸ NHS : "Prodigy Guidance – Raynaud's phenomenon", 2002.

¹⁹ NHS : « Raynaud's phenomenon », 2006.

²⁰ Afssaps, « Etudes de la prescription et de la consommation des vasodilatateurs en ambulatoire », septembre 1999

4.3.3 Place dans la stratégie thérapeutique^{18, 19, 20}

Le plus souvent, le syndrome de Raynaud entraîne une gêne minimale ; 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 vasoconstricteurs, contraception, engins vibrants, etc.) ;
- gestion du stress ;
- diminution de la consommation de caféine.
- exercice physique.

Le traitement médicamenteux n'est envisagé que chez les patients gênés par les symptômes dans leur vie quotidienne.

Quand les mesures générales ont échoué, les inhibiteurs calciques sont utilisés pour soulager les symptômes chez ces patients, parmi lesquels la nifédipine per os (ADALATE) possède une AMM dans cette indication. En effet, des études ont démontré que l'utilisation de la nifédipine diminue la sévérité et la fréquence des accès de spasmes vasculaires et améliore le flux sanguin lors de l'exposition au froid chez 70 à 80% des patients. Aussi est-elle 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 utilisé.

Les vasodilatateurs ne sont pas mentionnés dans les recommandations du National Health Service (NHS) 2006¹⁹.

Les vasodilatateurs ont une place très marginale dans la prise en charge médicamenteuse du syndrome de Raynaud. L'analyse des conditions d'utilisation des vasodilatateurs dans cette pathologie montre qu'ils sont largement prescrits, souvent au détriment de l'instauration du traitement médicamenteux recommandé en première intention.

Il existe d'autres moyens thérapeutiques médicamenteux et non médicamenteux que PRAXILENE pour la prise en charge de cette affection.

Aucune recommandation ne préconisant l'emploi de PRAXILENE dans le syndrome de Raynaud, et son efficacité étant mal établie, PRAXILENE n'a pas de place dans la prise en charge de cette affection.

4.3.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi ;
- de leur place marginale dans la stratégie thérapeutique,

ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

4.3.5 Recommandation de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans cette indication.

4.4 Conclusion

Le service médical rendu par ces spécialités est faible dans l'indication « Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II) ».

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans l'ensemble des autres indications de l'AMM.