



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 mars 2018

lauromacrogol 400

AETOXISCLEROL 1 % (20 mg/2 mL), solution injectable

B/2 ampoules (verre) de 2 ml + kit de préparation de la mousse sclérosante
(CIP : 34009 300 845 1 9)

Laboratoire KREUSSLER PHARMA

Code ATC	C05BB02 (Thérapeutique anti-variqueuse/Médicaments sclérosants pour injection locale)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Sclérose des varices de petit et moyen calibre »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 29/05/2017	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2018 C C05 C05B C05BB C05BB02	Système cardio-vasculaire Vasoprotecteurs Thérapeutique anti-variqueuse Médicaments sclérosants pour injection locale Polidocanol

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de AETOXISCLEROL 1% (20 mg/2 mL), solution injectable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l'indication « sclérose des varices de petit et moyen calibre ».

Actuellement, les spécialités AETOXISCLEROL TAMPONNE 0,5%, 2% et 3% en boîtes de 5 ampoules de 2 ml sont agréées aux collectivités et indiquées dans la sclérose des varices de calibres différents, selon leur dosage.

La Commission s'est autosaisie en 2012 afin de réévaluer le service médical rendu (SMR) des spécialités sclérosantes des varices des membres inférieurs et leur a octroyé un SMR modéré (avis en date du 6 juin 2012)¹. Cette réévaluation n'avait concerné que les formes liquides, les formes mousses ayant été considérées comme hors AMM.

Cette présentation de AETOXISCLEROL 1% en boîte de 2 ampoules de 2 ml associées à un kit de préparation de la mousse sclérosante fait suite à une demande de l'ANSM afin d'associer dans une même présentation, la quantité nécessaire et suffisante d'ampoules de AETOXISCLEROL pour une séance de sclérothérapie et un kit de préparation pour une mousse standardisée (cf. RCP). Cette présentation a ainsi pour but de limiter les quantités injectées lors de l'acte de sclérothérapie et le risque de mésusage.

A noter que l'utilisation de ce médicament nécessite la réalisation d'un acte de sclérothérapie (inscrit à la nomenclature). Les libellés des deux actes associés sont :

- « séance de sclérose de varice du membre inférieur, par injection intraveineuse transcutanée sans guidage » (code EJNF002)
- « séance de sclérose de varice du membre inférieur, par injection intraveineuse transcutanée avec guidage échographique » (code EJNJ001)

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Sclérose des varices de petit et moyen calibre ».

¹ Avis de la Commission de la Transparence du 6 juin 2012. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/aetoxisclerol_06062012_avis_ct11773.pdf [accédé le 18/02/2018]

« Forme Liquide

La dose totale recommandée est de 1 à 4 mL de solution injectable par séance (½ à 2 ampoules), répartie en plusieurs sites (0,1 à 2 mL par site d'injection).

Ne pas dépasser la dose maximale de 4 mL de liquide par séance, indépendamment du poids corporel.

Forme Mousse

La dose totale recommandée est de 2 à 8 mL de mousse injectable par séance (liquide + air), répartie en plusieurs sites (0,1 à 2 mL par site d'injection).

Ne pas dépasser la dose maximale de 16 mL de mousse par séance, indépendamment du poids corporel.

Préparation de la mousse sclérosante

Les spécialités AETOXISCLEROL 1%, 2% et 3% peuvent être converties en une forme mousse destinée au traitement des veines de moyen et gros calibres. Les concentrations de 0,25 à 0,5% ne permettent pas l'obtention d'une mousse de bonne qualité.

La mousse doit être préparée de manière extemporanée par un praticien préalablement formé à cette technique particulière de préparation et d'administration. L'administration doit être réalisée de manière idéale sous contrôle échographique.

Le praticien incorpore de l'air stérile, c'est-à-dire filtré sur 0,2 micromètre si prélevé de l'air ambiant, à la solution injectable. Ceci est réalisé à l'aide d'un dispositif le plus souvent composé de deux seringues connectées l'une à l'autre (voir section 6.6 du RCP).

Le kit, operculé et stérilisé, fourni dans cette boîte comprend une seringue luer-lock, non siliconée de 3 mL, une aiguille filtrante (filtre de 5 micromètres) pour prélever le sclérosant, un connecteur et un filtre à air de porosité 0,2 micromètre (se référer au mode d'emploi en 6.6 du RCP, paragraphe 2).

Aucun de ces éléments ne sera utilisé pour l'acte-même de sclérothérapie, c'est-à-dire pour l'injection directe au patient.

Les va-et-vient des pistons des seringues permettent l'incorporation d'air et conduisent à la transformation du liquide en mousse. Les précautions particulières de manipulation sont détaillées au paragraphe 6.6 du RCP.

Dans la pratique, toutes les mousses ne sont pas identiques. Leurs paramètres physiques, critères importants pour déterminer la qualité de la mousse (taille des bulles, viscosité, homogénéité), peuvent être différents. Les critères d'une mousse propre à l'injection pour sclérothérapie sont définis au paragraphe 6.6 du RCP.

Chez l'adulte, une dose totale de 10 mL de mousse par séance et par jour – indépendamment du poids corporel – ne devra pas être dépassée. En pratique, les posologies utilisées sont souvent nettement inférieures aux quantités maximales indiquées, en moyenne 2-8 mL par séance (injectés dans une ou les deux jambes).

Lors de la sclérothérapie à la mousse de varices non-visibles, la ponction directe et l'injection devront être contrôlées par échographie (de préférence par écho-Doppler). »

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
AETOXISCLEROL TAMPONNE 0,5 à 3% (Lauromacrogol 400) <i>Kreussler Pharma</i>	Oui	Sclérose des varicosités et des varices du pied et de la région péri malléolaire (dosage 0,5%). Sclérose des varices de moyen calibre (dosage 2%) Sclérose des varices de moyen et gros calibres (dosage 3%)	6/06/2012 (Rééval.)	Modéré	Sans objet	Oui (Coll.)
TROMBOVAR 1% et 3% IV (tetradecyl Sulfate de Sodium) <i>Kreussler Pharma</i>	Oui	Sclérose des varices, des varices œsophagiennes, des kystes sébacés, des lipomes et des kystes mucoïdes.	6/06/2012 (Rééval.)	Modéré	Sans objet	Oui (SS et Coll.)
FIBROVEIN 0,2% à 3% (tetradecyl sulfate de sodium) <i>STD Pharmaceuticals Products</i>	Oui	Traitement des varices primaires non compliquées, des varices récidivantes ou résiduelles suite à une intervention chirurgicale, des veines réticulaires, des veinules et des varicosités des membres inférieurs caractérisées par une dilatation simple	-	-	-	Non (non sollicité)
SCLEREMO IV, (alun de chrome/glycérine) solution injectable <i>Bailleul</i>	Oui	Sclérose des varices	-	-	-	Non (non sollicité)

*classe pharmaco-thérapeutique, Rééval : réévaluation, SS : sécurité sociale, Coll : collectivités

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les alternatives thérapeutiques non médicamenteuses sont :

- Occlusion veines saphènes par laser ou radiofréquence
- Chirurgie
- Ligatures
- Exérèses (Phlébectomies)
- Extraction (Stripping)

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau ainsi que les comparateurs non médicamenteux sont tous cliniquement pertinents.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger :

Les AMM à l'étranger concernent des présentations en boîtes de 5 ampoules de 2 mL ou d'ampoules-bouteille de 30 mL (pour l'indication « varices œsophagiennes »).

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/ Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Indications générales : sclérose des varices / hémorroïdes Indications particulières : varices œsophagiennes : * : AMM incluant l'indication « varices œsophagiennes » (2 mL et/ou 30 mL) ** : AMM séparée pour « varices œsophagiennes » (1 ampoule 30 mL) <i>Il est à noter qu'en France la gamme AETOXISCLEROL n'a pas l'AMM pour les Hémorroïdes et les Varices Œsophagiennes.</i>		
Allemagne	24.05.1966	**
Australie	27.07.2001	-
Autriche	22.08.1968	*
Belgique	07.08.1978	*
Chine	17.09.2013	-
Danemark	24.01.1977	*
Finlande	22.12.1975	*
Hongrie	02.10.1985	**
Italie	01.03.1971	-
Japon	07.2006	**
Luxembourg	22.02.2002	*
Pays-Bas	03.12.1969	*
Pologne	09.04.2002	**
Portugal	27.02.2015	-
Slovaquie	27.07.1971	*
Suède	30.08.1991	*
Suisse	02.10.1967	*
USA	30.03.2010	-

► Prise en charge à l'étranger

Selon le laboratoire, aucune autre demande de prise en charge à l'étranger n'a été réalisée.

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni des données d'efficacité issues de la littérature :

- des données issues de deux études comparatives²³ ayant évalué l'efficacité et la tolérance du polidocanol (0,5%, 1% ou 3%) sous forme liquide versus le tétradécyl sulfate de sodium et/ou placebo dans la sclérose des varices de petit et moyen calibres.
- des données issues d'une revue de la littérature parmi lesquelles trois études comparatives^{4,5, 6} ayant évalué l'efficacité et la tolérance de polidocanol mousse à divers dosages (0,5% et/ou 1% et/ou 2%) versus polidocanol 3% mousse ou placebo dans le traitement des varices de moyen et gros calibres.
- des données issues de deux études monocentriques rétrospectives : une étude⁷ dont l'objectif a été de rapporter les résultats d'une série de patients avec insuffisance veineuse chronique due à l'incontinence de la grande veine saphène et traités par sclérothérapie échoguidée à la mousse et une étude⁸ à court terme dont l'objectif a été de comparer deux techniques de traitement des veines variqueuses: ligature haute et stripping combinées avec la sclérothérapie à la mousse (HL/S+FS) versus sclérothérapie à la mousse seule (FS). Compte-tenu des limites méthodologiques et de leurs faibles niveaux de preuve, ces études ne seront pas décrites.
- des données évaluant la sclérothérapie versus les techniques endoveineuses thermiques et les techniques chirurgicales parmi lesquelles une méta-analyse⁹ et deux études cliniques randomisées^{10, 11} au cours desquelles les patients ont été traités par polidocanol 3% dans une des études¹¹ et ou seulement 2/76 patients ont été traités par polidocanol 1% dans l'autre étude¹⁰. Compte-tenu du faible nombre de patients traités par polidocanol 1% correspondant au dosage étudié de AETOXISCLEROL 1%, ces deux dernières études ne seront pas détaillées. Seuls les résultats issus de la méta-analyse seront décrits par la suite.

² Rabe E, Schliephake D, Otto J et al. Sclerotherapy of telangiectases and reticular veins: a double-blind, randomized, comparative clinical trial of polidocanol, sodium tetradecyl sulphate and isotonic saline (EASI study). *Phlebology* 2010; 25 :124-31.

³ Zhang J, Jing Z, Schliephake DE et al. Efficacy and safety of Aethoxysklerol (polidocanol) 0.5%, 1% and 3% in comparison with placebo solution for the treatment of varicose veins of the lower extremities in Chinese patients (ESA-China Study). *Phlebology* 2012; 27:184-90.

⁴ Blaise S, Bosson JL, Diamand JM. Ultrasound-guided sclerotherapy of the great saphenous vein with 1% vs. 3% polidocanol foam: a multicentre double-blind randomised trial with 3-year follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39 :779-86

⁵ King JT, O'Byrne M, Vasquez M et al. Treatment of Truncal Incompetence and Varicose Veins with a Single Administration of a New Polidocanol Endovenous Microfoam Preparation Improves Symptoms and Appearance. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50 :784-93.

⁶ Todd KL, Wright DI, VANISH-2 Investigator Group. The VANISH-2 study: a randomized, blinded, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of polidocanol endovenous microfoam 0.5% and 1.0% compared with placebo for the treatment of saphenofemoral junction incompetence. *Phlebology* 2014; 29 : 608-18.

⁷ Baeshko A, Shestak N, Korytko S. Results of Ultrasound-Guided Foam Sclerotherapy of the Great Saphenous Vein With New Parameters of the Technique. *Vasc Endovascular Surg* 2016 ; 50:528-33

⁸ Ran F, Shi Y, Qiao T et al. Comparison of Foam Sclerotherapy Alone or Combined With Stripping of the Great Saphenous Vein for Treating Varicose Veins. *J. Dermatol Surg* 2017; 43:541-7.

⁹ Nesbitt C, Bedenis R, Bhattacharya V et al. Ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus open surgery for great saphenous vein varices. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jul 30

¹⁰ Venermo M, Saarinen J, Eskelinen E et al. Randomized clinical trial comparing surgery, endovenous laser ablation and ultrasound-guided foam sclerotherapy for the treatment of great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2016 ; 103 : 1438-44.

¹¹ Lawaetz M, Seraph, Lawaetz B, Bjoern L et al. Comparison of endovenous ablation techniques, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. Extended 5-year follow-up of a RCT. *Int Angiol* 2017 ; 36 :281-8

07.1 Efficacité

7.1.1 Etudes évaluant polidocanol 1% sous forme liquide pour la sclérose des varices de petit et moyen calibres

► Etude Rabe et al (2010)²

Une étude clinique comparative, randomisée en double-aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance du polidocanol par rapport au tétradécyl sulfate de sodium et à une solution saline isotonique (placebo) pour la sclérothérapie des veine C1 (télangiectasies, veines réticulaires).

Méthode

Les patients ont été inclus entre décembre 2006 et décembre 2007 et ont été issus de 19 cabinets généralistes et centres hospitaliers allemands. Les critères de sélection des centres n'ont pas été précisés.

Les critères d'inclusion ont été : l'âge entre 18 et 70 ans et des veines C1 (télangiectasies ou veines réticulaires).

Les principaux critères de non inclusion ont été : une insuffisance veineuse C2 à C6, les patients sous sclérothérapie depuis 12 semaines pour la jambe ipsilatérale ou depuis 4 semaines pour la jambe controlatérale, laser ou chirurgie, antécédents de thrombose veineuse superficielle ou profonde, coagulopathies, œdème majeur des jambes et une maladie occlusive artérielle ou anomalies électrocardiographiques cliniquement significatives.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 3 : 2 : 1 et ont été traités par injection :

- polidocanol 0,5% (dans le cas de télangiectasies) ou polidocanol 1% (dans le cas des veines réticulaires)
- tétradécyl sulfate de sodium 1%
- solution saline isotonique (placebo)

Le volume maximal injecté a été de 4,8 mL de polidocanol 0,5% pour les télangiectasies et de 2,4 mL de polidocanol 1% pour les veines réticulaires. Deux séances d'injection supplémentaires ont été possibles trois et six semaines plus tard si la séance d'injection précédente n'a pas été évaluée comme complètement réussie.

Les photographies digitales de la zone traitée ont été prises avant la première injection, 12 puis 26 semaines après la dernière des 3 séances possibles d'injection. L'évaluation de la zone traitée a été réalisée par l'investigateur et en aveugle par deux observateurs indépendants. Le monitoring détaillé incluait un écho-doppler pour vérifier l'absence d'une thrombose veineuse profonde silencieuse, un électrocardiogramme et des analyses sanguines.

Le critère de jugement principal a été l'amélioration de la veine¹², 12 semaines après la dernière injection. Les critères de jugement secondaires ont été le taux de succès¹³ au traitement et la satisfaction des patients au traitement aux semaines 12 et 26 après la dernière injection¹⁴.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été précisé. L'analyse statistique a été réalisée par un test de Wilcoxon Mann and Whitney sur le critère de jugement principal. Un test de Wilcoxon Mann and Whitney et un test exact de Fisher ont été utilisés pour l'analyse des critères de jugement secondaires.

Résultats :

Caractéristiques des patients

Au total, 316 patients âgés de 19 à 70 ans ont été inclus parmi lesquels 97 % de femmes.

La moitié des patients (51%) ont été traités pour télangiectasies et l'autre moitié (49%) pour des veines réticulaires :

¹² L'amélioration de la veine était mesurée selon l'amélioration de la veine par imagerie digitale sur une échelle de 1 à 5 correspondant à : 1= « pire qu'avant traitement » 2= « idem par rapport à avant traitement », 3= « légère amélioration », 4= « bonne amélioration », 5= « succès complet ».

¹³ Un succès au traitement était considéré comme une amélioration de la veine de 4 à 5 (« bonne amélioration » ou « succès complet ») tandis qu'un échec était considéré de 1 à 3 (« pire qu'avant traitement » à « légère amélioration »)

¹⁴ La satisfaction des patients était évaluée selon une échelle de 1 (très insatisfait) à 5 (très satisfait).

- parmi les 160 patients traités pour télangiectasies, 51% (n=82) ont été traités par polidocanol 0,5%, 32% (n=51) ont été traités par tétradécyl sulfate de sodium 1% et 17% (n=27) ont été traités par placebo
- parmi les 156 patients traités pour veines réticulaires, 49% (n=76) ont été traités par polidocanol 1%, 35% (n=54) ont été traités par tétradécyl sulfate de sodium 1% et 17% (n=26) ont été traités par placebo

Les principales zones traitées ont été : l'arrière du genou (32%), la partie supérieure externe de la jambe (10%), l'arrière de la partie supérieure de la jambe (9%) et la partie supérieure de la cuisse (9%).

Les résultats ont été observés sur l'ensemble des patients traités par polidocanol sans distinction de la concentration administrée (0,5% ou 1%) et ne permettent donc pas de retenir de conclusion spécifique sur AETOXISCLEROL 1%. Les résultats sont donc présentés à titre descriptif.

Résultats sur le critère de jugement principal

A la semaine 12 après la dernière injection, l'amélioration veineuse moyenne¹⁵ a été de $4,52 \pm 0,65$ dans le groupe polidocanol, $4,47 \pm 0,74$ dans le groupe tétradécyl sulfate de sodium et $2,19 \pm 0,68$ dans le groupe placebo soit une différence significative du polidocanol par rapport au placebo ($p < 0,0001$).

A la semaine 26 après la dernière injection, l'amélioration veineuse moyenne a été de $4,54 \pm 0,67$ dans le groupe polidocanol, $4,45 \pm 0,77$ dans le groupe tétradécyl sulfate de sodium et $2,21 \pm 0,72$ dans le groupe placebo soit une différence significative du polidocanol par rapport au placebo ($p < 0,0001$).

Principaux résultats sur les critères de jugement secondaire :

Un succès au traitement (grade 4 ou 5) à 12 semaines et 26 semaines a été observé chez respectivement 96% et 95% des patients traités par polidocanol, 92% et 91% des patients traités par tétradécyl sulfate de sodium et 7% et 6% des patients du groupe placebo.

Le pourcentage de patients satisfaits à la semaine 12 et 26 a été respectivement de 84% et 88% dans le groupe polidocanol, 64% et 63% dans le groupe tétradécyl sulfate et 14% et 11% dans le groupe placebo.

► Etude Zhang et al (2012)³

Une étude clinique comparative randomisée en double-aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance du polidocanol 0,5%, 1% et 3% par rapport au placebo dans le traitement des veines variqueuses non-saphènes C1 et C2.

Méthode

Les patients étaient issus de 3 centres hospitaliers chinois. La méthode de sélection des centres n'a pas été précisée.

Les critères d'inclusion ont été : âge de 18 à 75 ans, veines variqueuses non saphènes C1 ou C2 des membres inférieurs et système veineux profond normal.

Les principaux critères de non-inclusion ont été : des antécédents de thrombose veineuse profonde ou un haut risque de thrombose, maladie occlusive artérielle, des maladies thromboemboliques, maladie systémique sévère aiguë ou état général altéré et hypercoagulopathies ou traitement anticoagulant en cours.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 3 :1 et traités selon le type de veine variqueuse :

- Groupe A : télangiectasies C1 < 1 mm : traitement par polidocanol 0,5% ou placebo
- Groupe B : veines réticulaires C1 et/ou veines de petit calibre (1-5 mm) : traitement par polidocanol 1% ou placebo
- Groupe C : veines de moyen calibre C2 et/ou veines variqueuses sous-cutanées de gros calibre non saphène > 5 mm avec un reflux de > 0,5 secondes : traitement par polidocanol 3% ou placebo

¹⁵ L'amélioration veineuse moyenne dérive de la médiane des évaluations par l'investigateur et par les deux observateurs indépendants.

Au maximum, 3 séances de traitement par patient étaient autorisées selon le degré d'extension des veines variqueuses et si la séance d'injection précédente n'était pas considérée comme réussie avec un délai de 2 à 4 semaines entre les séances. L'examen final avait lieu 12 semaines après la dernière injection. Les photographies digitales de la zone traitée ont été prises avant la première injection et 12 semaines après la dernière des 3 séances possibles d'injection.

Le critère de jugement principal a été le succès du traitement¹⁶ 12 semaines après la dernière injection.

Les critères de jugement secondaires ont été : l'évaluation par l'investigateur et par les patients de la satisfaction au traitement¹⁷ lors de l'examen final.

L'analyse statistique a été réalisée sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires selon un test de Cochran-Mantel-Haenszel à un risque alpha bilatéral de 5%.

Résultats :

Caractéristiques des patients

Au total, 288 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude parmi lesquels 275 ont reçu un traitement : 206 ont été traités par polidocanol (70 dans le groupe A, 66 dans le groupe B correspondant au dosage 1% et 70 dans le groupe C) et 69 traités par placebo.

La majorité des patients étaient des femmes (90%) et l'âge moyen était de $45,4 \pm 12,0$ ans.

Exposition au traitement

Parmi les patients du groupe B, le nombre de jours de traitement a été de 1,74 pour les patients traités par polidocanol 1% et 2,70 pour les patients traités par placebo. Le volume total injecté a été respectivement de 2,11 ml pour les patients traités par polidocanol 1% et 5,49 ml pour les patients traités par placebo.

Résultats sur le critère de jugement principal

A la semaine 12 après la dernière injection, le taux de patients répondeurs a été dans le groupe B de 86,4% pour les patients traités par polidocanol 1% versus 12,5% pour les patients traités par placebo ($p < 0,001$).

Principaux résultats sur les critères de jugement secondaire :

Dans le groupe B, 85,7% des investigateurs et 90,5% des patients ont été très satisfait avec le traitement par polidocanol. A contrario, 38,1% des investigateurs et 38,1% des patients ont été satisfaits avec le traitement par placebo.

¹⁶ Pour les groupes A et B, le succès du traitement était mesurée selon l'amélioration de la veine par imagerie digitale sur une échelle de 1 à 5 correspondant à : 1= « pire qu'avant traitement » 2= « idem par rapport à avant traitement », 3= « légère amélioration », 4= « bonne amélioration », 5= « succès complet ». Les patients étaient considérés comme répondeurs lorsqu'ils présentaient un grade 4 ou 5.

Pour le groupe C, le succès du traitement était mesuré par examen clinique ou mesure du diamètre de la veine. Les patients étaient considérés comme répondeurs avec une occlusion de la veine et/ou une absence de reflux >0.5 seconde.

¹⁷ La satisfaction était évaluée selon une échelle de 1 (très insatisfait) à 5 (très satisfait).

7.1.2 Etudes évaluant polidocanol 1% sous forme mousse dans le traitement des varices de moyen et gros calibres

Méthodologie	Indication	Traitements	Critères de jugement	Résultats
Blaise S, Bosson JL, Diamand JM. Ultrasound-guided sclerotherapy of the great saphenous vein with 1% vs. 3% polidocanol foam: a multicentre double-blind randomised trial with 3-year follow-up. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010 Jun;39 :779-86.				
Etude comparative randomisée en double-aveugle, multicentrique comparant l'efficacité et la tolérance du polidocanol mousse 1% versus le polidocanol mousse 3%	Incontinence de la grande veine saphène C2-5 (selon la classification CEAP) avec ou sans incontinence de la jonction saphéno-fémorale	Les patients ont été randomisés dans 2 groupes de traitement pour recevoir une injection : - polidocanol 1% mousse - polidocanol 3% mousse Les traitements ont été administrés sous contrôle échoguidé. Un volume maximal de 10 ml était permis à chaque injection Trois injections supplémentaires à 6 semaines, 3 et 6 mois étaient possibles pour éliminer tout reflux persistant.	<u>Principal</u> : absence de reflux saphénien évalué par échographie à 6 mois, 1, 2 et 3 ans <u>Secondaires</u> : sévérité clinique veineuse (score Venous Clinical Severity VCSS)¹⁸ et qualité de vie (score Chronic Venous Insufficiency Questionnaire CIVIQ)¹⁹.	N=143 (polidocanol 1% : N=73 ; polidocanol 3% N=70) Le pourcentage de patients perdus de vue à 3 ans a été de 3,5%. Elimination du reflux veineux : 69% dans le groupe polidocanol 1% versus 85% dans le groupe polidocanol 3% à 6 mois et 79% versus 78 % respectivement à 3 ans (en incluant les injections supplémentaires à 6 mois). La sévérité clinique et la qualité de la vie ont augmenté de plus de 20% à 6 mois dans chaque groupe suggérant une absence de différence entre les deux groupes.

¹⁸ Le score VCSS (Venous Clinical Severity Score) est un score évaluant la sévérité clinique veineuse et incluant 9 composantes cliniques (douleur, veine variqueuse, œdème veineux, pigmentation de la peau, inflammation, induration, nombre d'ulcères actifs, taille de l'ulcère et traitement compressif utilisé) évaluées individuellement de 0 (absent), 1 (faible), 2 (modéré) à 3 (sévère) puis cumulées à un score total de 0 (absence de sévérité) à 30 (sévérité la plus importante).

¹⁹ Le questionnaire CIVIQ est un questionnaire de qualité de vie comprenant 20 items dans 4 composantes de qualité de vie : physique, psychologique, sociale et douleur et permettant d'obtenir un score allant de 0 (meilleure qualité de vie possible) à 100 (qualité de vie la plus altérée).

King JT, O'Byrne M, Vasquez M et al. Treatment of Truncal Incompetence and Varicose Veins with a Single Administration of a New Polidocanol Endovenous Microfoam Preparation Improves Symptoms and Appearance. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015 Dec;50 :784-93.

Etude comparative randomisée en double-aveugle, multicentrique comparant l'efficacité et la tolérance du polidocanol mousse à trois concentrations (0,5%, 1% et 2%), versus placebo	Incontinence de la jonction saphéno-fémorale due à un reflux de la grande veine saphène (< 0,5 secondes) ou de ses veines accessoires. Aucun diamètre maximum de la grande veine saphène n'était établi.	Les patients ont été randomisés dans 4 groupes de traitement pour recevoir une injection : - polidocanol 0,5% mousse - polidocanol 1% mousse - polidocanol 0,125% mousse (groupe contrôle) - placebo Un volume maximal de 15 ml était permis à chaque injection.	<u>Principal</u> : amélioration des symptômes veineux entre l'inclusion et la semaine 8, sur une moyenne de 7 jours, rapportée par le patient et mesurée par le score VVSymQ ²⁰ <u>Secondaires</u> : amélioration de l'apparence des veines variqueuses visibles entre l'inclusion et la semaine 8 mesuré par photographie par des praticiens indépendants (score IPR-V ²¹) et par évaluation du patient (score PA-V ²²).	N=279 (polidocanol 0,5% : N=51 ; polidocanol 1% N=52 ; polidocanol 2% : N=63 ; polidocanol 0,125% : N=57 ; placebo : N=56) Quatre patients ont été perdus de vue conduisant à 275 patients évalués à la semaine 8. Amélioration des symptômes veineux entre l'inclusion et la semaine 8 : -5,68 dans le groupe polidocanol 0,5%, -4,87 dans le groupe polidocanol 1%, -5,78 dans le groupe polidocanol 2% versus -2,13 dans le groupe placebo (p < 0.0001) Amélioration de l'apparence des veines variqueuses visibles entre l'inclusion et la semaine 8 : - score IPR-V : -0,77 dans le groupe polidocanol 0,5%, -0,76 dans le groupe polidocanol 1%, -0,91 dans le groupe polidocanol 2% versus -0,01 dans le groupe placebo (p < 0.0001) -score PA-V : -1,40 dans le groupe polidocanol 0,5%, -1,60 dans le groupe polidocanol 1%, -1,75 dans le groupe polidocanol 2% versus -0,15 dans le groupe placebo (p < 0.0001)
---	---	---	---	---

Todd KL, Wright DI, VANISH-2 Investigator Group. The VANISH-2 study: a randomized, blinded, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of polidocanol endovenous microfoam 0,5% and 1,0% compared with placebo for the treatment of saphenofemoral junction incompetence. Phlebology. 2014 Oct ; 29 : 608-18.

Etude comparative randomisée en double-aveugle, multicentrique comparant l'efficacité et la tolérance du polidocanol mousse à deux	Incontinence de la jonction saphéno-fémorale due à un reflux de la grande veine saphène ou de ses veines	Les patients ont été randomisés dans 4 groupes de traitement pour recevoir une injection :	<u>Principal</u> : amélioration des symptômes veineux entre l'inclusion et la semaine 8, sur une moyenne de 7 jours, rapportée par le patient et mesurée par le	N=232 (polidocanol 0,5% : N=60 ; 1% N=58 ; 0,125% : N=57 placebo : N=57) Amélioration des symptômes veineux entre l'inclusion et la semaine 8 : -6,01 dans le groupe polidocanol 0,5%, -5.06 dans le groupe polidocanol
--	--	--	---	--

²⁰ Le score Varicose Vein Symptoms Questionnaire (VVSymQ) inclus 20 questions correspondant à cinq items de symptômes : lourdeur, douleur, gonflement, élancement et démangeaisons. Chaque item est évalué par un score allant de 0 « pas du tout » à 5 « tout le temps » et sont additionnés afin d'obtenir un score journalier VVSymQ de 0 « aucun fardeau de symptômes » à 25 « pire fardeau de symptômes ». La moyenne de ce score journalier est calculée sur les 7 jours les plus récents avant chaque visite d'évaluation.

²¹ Le score IPR-V est un score d'amélioration de l'apparence des veines variqueuses visibles évalué par des praticiens indépendants et calculé selon une échelle de 5 points allant de 0 (aucune veine variqueuse) à 4 (veine variqueuse très sévère).

²² Le score PA-V est un score d'amélioration de l'apparence des veines variqueuses visibles évalué par le patient et calculé selon une échelle de 5 points allant de 0 (pas tout à fait perceptible) à 4 (très perceptible).

concentrations (0,5% et 1%), versus placebo	accessoires. Aucun diamètre maximum de la grande veine saphène n'était établi.	- polidocanol 0,5% mousse - polidocanol 1% mousse - polidocanol 0,125% mousse (groupe contrôle) - placebo Après avoir reçu une première injection, les patients pouvaient recevoir une seconde injection une semaine après si le traitement initial était un échec ou incomplet. Un volume maximal de 15 ml était permis à chaque injection	score VVSymQ ²⁰ <u>Secondaires</u> : amélioration de l'apparence des veines variqueuses visibles entre l'inclusion et la semaine 8 mesuré par photographie par des praticiens indépendants (score IPR-V ²¹) et par évaluation du patient (score PA-V ²²).	1% versus -2,00 dans le groupe placebo (p < 0.0001) Amélioration de l'apparence des veines variqueuses visibles entre l'inclusion et la semaine 8 : - score IPR-V : -0,89 dans le groupe polidocanol 0,5%, -0,83 dans le groupe polidocanol 1% versus -0,07 dans le groupe placebo (p < 0.0001) -score PA-V : -1,86 dans le groupe polidocanol 0,5%, -1,79 dans le groupe polidocanol 1% versus -0,32 dans le groupe placebo (p < 0.0001)
--	---	---	---	---

7.1.3 Meta-analyse évaluant la sclérothérapie versus les techniques endoveineuses thermiques et les techniques chirurgicales

Le laboratoire a fourni des données issues d'une méta-analyse de la Cochrane²³ ayant pour objectif de déterminer si l'ablation endoveineuse (radiofréquence (RFA) et laser (EVLA)) et la sclérothérapie à la mousse échoguidée (UGFS) présentaient des avantages ou des inconvénients par rapport à la chirurgie avec ligature saphéno-fémorale et stripping de la veine grande saphène. Cette méta-analyse a inclus 13 études cliniques randomisées ayant inclus 3 081 patients au total. Les auteurs concluent que les études disponibles suggèrent que les traitements UGFS, EVLA et RFA sont au moins aussi efficaces que la chirurgie dans le traitement des varices de la grande veine saphène. Mais, compte tenu de l'importante hétérogénéité entre les études (avec notamment de grandes différences entre l'évaluation des résultats en termes de définitions cliniques et des délais de mesures différents), les mises en évidence manquent de robustesse.

07.2 Tolérance

7.2.1 Données issues des études cliniques

L'étude Rabe et al (2010) rapporte une bonne tolérance avec le polidocanol sous forme liquide hormis quelques symptômes locaux au site d'injection.

Parmi les trois études ayant évalué polidocanol mousse :

- au cours de l'étude King et al (2015), la plupart des effets indésirables rapportés avec polidocanol mousse 0,5%, 1% et 2% ont été bénins et ont disparu sans séquelle. Aucune embolie pulmonaire n'a été rapportée.
- au cours de l'étude Todd et al (2014), parmi les 230 patients traités par polidocanol mousse 0,5% et 1%, 60% des patients ont présenté des événements indésirables (EI) versus 39% pour le placebo. La majorité des EI (95%) étaient légers ou modérés. Aucune embolie pulmonaire, ni effet indésirable neurologique ou visuel significatif n'a été reporté. Les EI les plus communs chez les patients traités par polidocanol mousse ont été la présence de caillots, douleur au niveau de la jambe, thrombophlébite superficielle ; la majorité étaient liés au traitement et se sont résolus sans séquelle.

Le laboratoire a également fourni des données issues de la littérature^{24,25,26} ayant évalué spécifiquement la tolérance de la sclérothérapie sans distinction du traitement utilisé. Ces données ont suggéré :

- la rareté des thromboses veineuses profondes après sclérose à la mousse de la petite veine saphène avec 0,6% de thromboses de la veine gastrocnémienne médiale observées chez des patients symptomatiques.
- la rareté des complications et événements indésirables de la sclérothérapie avec des taux de complication par séance avec un sclérosant liquide et un sclérosant mousse de 0,22% et de 0,58% respectivement.
- la faisabilité et la tolérance de la sclérothérapie chez les patients plus âgés (> 75 ans) sans complication spécifique ni besoin de précautions particulières.

Le laboratoire a également rapportés des cas individuels publiés :

- un cas d'embolie cutanée médicamenteuse après injection de lauromacrogol 400²⁷

²³ Nesbitt C, Bedenis R, Bhattacharya V et al. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus open surgery for great saphenous vein varices. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 30;(7)

²⁴ Gillet JL, Lausecker M, Sica M et al. Is the treatment of the small saphenous veins with foam sclerotherapy at risk of deep vein thrombosis? Phlebology. 2014 Oct ; 29:600-7

²⁵ Guex JJ Complications of sclerotherapy: an update.. Dermatol Surg. 2010 Jun ; 36 Suppl 2:1056-106

²⁶ Gillet JL, Hamel-Desnos C, Lausecker M et al. Sclerotherapy is a safe method of treatment of chronic venous disorders in older patients: A prospective and comparative study of consecutive patients. Phlebology. 2017 May ; 32 : 234-40

- un cas d'effet neurologique transitoire après sclérose avec 8 mL de mousse²⁸.
- un cas d'accident ischémique transitoire survenu rapidement après sclérothérapie à la mousse²⁹. Le diagnostic, a posteriori, d'un foramen ovale perméable a pu expliquer l'apparition de cet AIT. L'étude prospective multicentrique française de Gillet et Coll³⁰ a également suggéré que les troubles visuels observés après sclérothérapie à la mousse pourraient correspondre à des migraines avec aura qui seraient potentiellement liées à l'existence d'un foramen ovale.
- des cas d'incidents d'injection intra-artérielle de sclérosant³¹.
- un cas de nécrose cutanée après traitement par 4 mL de Polidocanol liquide à 0,5% pour des télangiectasies³².

7.2.2 Données issues du PSUR

Le laboratoire a fourni les données issues du PSUR n°5 couvrant la période du 1^{er} juillet 2015 au 30 juin 2016 concernant AETOXISCLEROL 2% et 3%. Au cours de la période cumulée du 1^{er} janvier 2004 au 30 juin 2016, 952 cas de pharmaco-vigilance ont été répertoriés spontanément ou dans la littérature sous lauromacrogol 400 et dans le traitement des varices des membres inférieurs. Cela correspond à environ 31,6 millions de patients traités pour les varices des membres inférieures (environ 1 cas pour 33 200 jambes traitées).

Les principaux cas de pharmacovigilance ayant été répertoriés du 1^{er} janvier 2004 au 30 juin 2016 ont été : les troubles neurologiques (311 cas), les événements thromboemboliques (258 cas), les réactions d'hypersensibilité (150 cas), les pigmentations cutanées (148 cas), les réactions inflammatoires (113 cas), un usage hors-AMM (hors varices des membres inférieures, varices œsophagiennes et hémorroïdes) (99 cas), des nausées (45 cas) et des troubles cardiaques (arythmies) (43 cas).

7.2.3 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : douleur au point d'injection, urticaire, thrombophlébite superficielle et pigmentation cutanée temporaire après traitement. Très rarement, une décoloration permanente peut persister le long du segment de veine sclérosée. L'ulcération peut se produire suite à l'extravasation du médicament. Il est important d'utiliser la plus faible quantité et/ou concentration possible pour scléroser la veine car la plupart des effets secondaires les plus fréquents sont dus à une concentration trop élevée.

Très rarement, l'injection intra-artérielle est à l'origine d'une nécrose tissulaire importante, pouvant aller jusqu'à l'amputation.

Les effets indésirables les plus graves sont le choc anaphylactique et l'embolie pulmonaire ; des décès ont pu être rapportés chez des patients recevant du lauromacrogol.

Les effets indésirables rapportés avec la forme mousse sont les mêmes que ceux rapportés avec la forme liquide. Les troubles visuels et ou neurologiques du type scotomes, migraines sont rapportés plus fréquemment avec la forme mousse qu'avec la forme liquide.

[...]Les patients atteints d'un foramen ovale perméable (FOP) se sont avérés être plus susceptibles de souffrir d'effets indésirables neurologiques temporaires, tels que des troubles visuels et des migraines, en particulier après des injections avec de la mousse sclérosante. »

²⁷ Bieleveld LM, Aldenzee MJ. A young woman with skin necrosis after sclerotherapy. Ned Tijdschr Geneesk. 2015;159:A9074.

²⁸ Malvey M.A., Asbjornsen C. Transient neurologic event following administration of foam sclerotherapy. Phlebology.2017; 32 :66-8.

²⁹ Kim M, Niroumandpour M, Poustinchian B. Transient Ischemic Attack After Foam Sclerotherapy in a Woman With a Patent Foramen Ovale. J Am Osteopath Assoc 2016 ; 116 :320-3

³⁰ Gillet JL, Donnet A, Lausecker M et al. Pathophysiology of visual disturbances occurring after foam sclerotherapy. Phlebology 2010; 25: 261-6

³¹ Parsi K, Hannaford P. Intra-arterial injection of sclerosants: Report of three cases treated with systemic steroids. Phlebology 2016;31(4):241-50

³² Thomas P, Martin J, Braithwaite B. Case report: Inadvertent intra-arterial injection during sclerotherapy may not be the disaster you think. J Vasc Nurs 2016; 34 :12-6

Le RCP cite également dans ses mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

« La sclérothérapie est contre-indiquée chez les patients présentant un risque élevé d'évènements thromboemboliques, mais doit également être évitée dans la plupart des situations à moindre risque. Elle n'est notamment pas recommandée chez les patients ayant des antécédents d'évènements thromboemboliques. Néanmoins, si la sclérothérapie est jugée nécessaire, une thérapie d'anticoagulation préventive peut être initiée.

La présence d'un FOP peut favoriser la survenue de graves effets artériels indésirables, du fait de la circulation possible de produit, de bulles ou de particules dans la partie droite du cœur. Par conséquent, la recherche d'un FOP est conseillée avant la sclérothérapie de varices chez les patients ayant des antécédents d'accidents cérébrovasculaires graves, d'HTAP ou de migraine avec aura.

L'utilisation d'AETOXISCLEROL est déconseillée chez les patients porteurs d'un FOP connu mais asymptomatique. En cas d'administration, il convient d'utiliser des volumes plus faibles et d'éviter tout effort à glotte fermée (manœuvre de Valsalva) pendant les minutes qui suivent l'injection. Chez les patients migraineux, il convient d'utiliser des volumes plus faibles.

Les patients atteints d'un FOP se sont avérés être plus susceptibles de souffrir d'effets indésirables neurologiques temporaires, tels que des troubles visuels et la migraine, en particulier après des injections avec de la mousse sclérosante. Les patients avec des antécédents de migraine doivent être traités avec soin.

Une extrême prudence est recommandée en cas d'utilisation chez les patients atteints d'affections artérielles sous-jacentes, notamment en cas d'athérosclérose périphérique sévère ou de thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger).

En raison du risque d'extension de thrombose dans le système veineux profond, il est indispensable d'évaluer soigneusement la continence valvulaire avant toute injection et d'injecter lentement de faibles quantités de produit dans la varice (pas plus de 2 mL). La perméabilité des veines profondes doit être évaluée par une méthode non invasive telle que l'échographie duplex. La sclérothérapie veineuse ne doit pas être réalisée si une incontinence valvulaire significative ou une insuffisance veineuse profonde est détectée, lors des épreuves de Trendelenburg ou de Perthes, ou lors d'une phlébographie par exemple. »

7.2.4 Données issues de la littérature

Les recommandations européennes de 2013³³ rapportent les évènements indésirables de type complications secondaires à la sclérothérapie sous forme liquide ou mousse avec principalement des cas isolés ou très rares (tableau 1)

³³ E Rabe, FX Breu, A Cavezzi et al. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology* 2014; 29(6) 338–54

Tableau 1. : Effets secondaires à la suite d'une sclérothérapie (grade 1B).

Désignation	Incidence	
**** Très fréquent	≥ 10 %	
**** Fréquent	≥ 1 % à < 10 %	
*** Peu fréquent	≥ 0,1 % à < 1 %	
** Rare	≥ 0,01 % à < 0	
* Très rare et cas isolés	< 0,01 %	
	Fréquence	
Type d'incident	forme liquide	forme mousse
Complications graves ¹		
Anaphylaxie	* Cas isolés	* Cas isolés
Nécrose tissulaire importante	* Cas isolés	* Cas isolés
AVC et AIT	* Cas isolés	* Cas isolés
TVP distale (surtout musculaire)	** Rare	*** Peu commun
TVP proximale	* Très rare	* Très rare
Embolie pulmonaire	* Cas isolés	* Cas isolés
Lésion nerf moteur / déficit moteur	* Cas isolés	* Cas isolés
Complications bénignes		
Troubles visuels	* Très rare	*** Peu commun
Maux de tête et migraines	* Très rare	*** Peu commun
Lésion nerf sensitif / déficit sensitif	* Non signalé	** Rare
Oppression thoracique	* Très rare	* Très rare
Toux sèche	* Très rare	* Très rare
Thrombose veineuse superficielle	Incertain ²	Incertain ²
Réaction cutanée (allergie locale)	* Très rare	* Très rare
Matting	**** Commun	**** Commun
Pigmentation résiduelle	**** Commun	**** Commun
Nécrose cutanée (minime)	** Rare	* Très rare
Embolia cutis medicamentosa	* Très rare	* Très rare
AIT, accident ischémique transitoire.		
¹ Comme dans tous les traitements médicaux, il ne peut être exclu que certaines de ces complications graves (par exemple anaphylaxie) puissent avoir, dans le pire des cas, une issue fatale.		
² Dans la littérature, il est fait état de fréquences entre 0 % et 45,8 % avec une valeur moyenne de 4,7 %		

Le 5 juillet 2016, l'ANSM a évalué les sclérosants veineux à l'issue du Comité technique de pharmacovigilance dans le cadre de leur suivi national. Parmi les 118 cas colligés sur la période 2009-2016 (issus de la base nationale de pharmacovigilance et des données laboratoires), 58 cas d'intérêt ont été retenus correspondant à 69 effets indésirables (dont 63 avec AETOXISCLEROL). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les troubles neurologiques non ischémiques, suivis des troubles artériels systémiques, des troubles veineux et des gênes respiratoires. Il est ressorti que la forme mousse a été plus associée aux effets indésirables de type toux et gêne respiratoire.

La notification spontanée a fait principalement apparaître les cas de mésusage avec AETOXISCLEROL mousse 3%, dans les varicocèles (n=15), dans les varices œsophagiennes et dans les angiomes veineux et lymphatiques. Les effets décrits ont été divers (toux, oppression thoracique, bronchospasme, bradycardie et deux arrêts cardio-respiratoires récupérés). Les volumes administrés ont été globalement conformes à l'AMM et aux recommandations, sauf en pédiatrie dans 2 cas sur 4 (administration de 12 et 24 ml). Ces cas provenaient tous du même hôpital et ont montré qu'il existait un effet centre.

Les 4 cas dans lesquels un volume supérieur ou égal à 10 ml a été administré ont été particulièrement sévères (1 accident ischémique transitoire, 1 arrêt cardio-respiratoire récupéré et 2 décès parmi les trois cités ci-dessous).

Trois cas de décès ont été rapportés : un cas d' usage hors AMM chez un nourrisson de 15 jours porteur d'un lymphangiome kystique scapulaire et thoracique, un cas d' usage hors AMM chez un nourrisson de 5 mois porteur d'une atrésie de voies biliaires et traité pour une sclérose de varices œsophagiennes et un cas d'arrêt cardiaque chez un patient de 54 ans, précédé d'un malaise

possiblement vagal au lever, suite à l'injection de 2 ml de mousse. Hormis les 2 cas impliquant un surdosage chez des nourrissons, l'analyse n'a pas pu mettre en évidence de risque particulier avec la forme mousse, ou des phénomènes de dose-dépendance.

A l'issu de ce comité, il a été décidé : la poursuite du suivi national de pharmacovigilance, le signalement par l'ANSM de l'usage non conforme auprès des laboratoires concernés afin de mettre en place les mesures nécessaires pour réduire cette utilisation hors AMM et l'identification des services hospitaliers à l'origine de l'usage hors-AMM, afin de mettre en place un registre de suivi de cet usage hors AMM au sein de ces services.

Depuis, un arrêt cardiaque survenu suite à l'administration avec AETOXISCLEROL a été discuté lors du Comité Technique de Pharmacovigilance de Février 2017 avec décision de mettre en place un groupe de travail dédié à la révision du bénéfice-risque des sclérosants veineux dans la prise en charge de la maladie variqueuse.

07.3 Données d'utilisation

Les données de vente en ville et à l'hôpital issues de la base de données GERS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Données de ventes de AETOXISCLEROL en ville et à l'hôpital en 2016 et 2017 (source GERS)

Dosages d'AETOXISCLEROL	Ventes en ville (N boîtes)		Ventes à l'hôpital (N ampoules)	
	2016	2017*	2016	2017
0,25%	41 235	44 220	5 170	4 845
0,5%	137 382	128 812	10 320	10 495
2%	68 830	62 881	8 425	8 370
3%	24 020	22 044	7 555	7 230

* les données de vente 2017 couvrent de janvier 2014 à novembre 2017.

07.4 Résumé & discussion

Les données d'efficacité et de tolérance fournies par le laboratoire sont issues de données de la littérature parmi lesquelles :

- deux études randomisées en double-aveugle^{2,3} qui ont comparé l'efficacité et la tolérance du polidocanol (0,5%, 1% ou 3%) sous forme liquide versus le tétradécyl sulfate de sodium et/ou placebo dans la sclérose des varices de petit et moyen calibres.
- trois études randomisées en double-aveugle^{4,5,6} qui ont comparé l'efficacité et la tolérance de polidocanol sous forme mousse à divers dosages (0,5% et/ou 1% et/ou 2%) versus polidocanol 3% mousse ou placebo dans le traitement des varices de moyen et gros calibres.
- Une méta-analyse⁹ qui a eu pour objectif de déterminer si l'ablation endoveineuse (radiofréquence (RFA) et laser (EVLA)) et la sclérothérapie à la mousse échoguidée (UGFS) présentaient des avantages ou des inconvénients par rapport à la chirurgie avec ligature saphéno-fémorale et stripping de la veine grande saphène.

Les études ayant évalué l'efficacité du polidocanol sous forme liquide dans la sclérose des varices de petit et moyen calibre (C1 ± C2 non saphènes) ont montré, sur le critère de jugement principal de succès du traitement (amélioration esthétique de la veine par imagerie digitale) :

- à la semaine 26 après la dernière injection, une amélioration veineuse moyenne de $4,54 \pm 0,67$ dans le groupe polidocanol, $4,45 \pm 0,77$ dans le groupe tétradécyl sulfate de sodium et $2,21 \pm 0,72$ dans le groupe placebo soit une différence significative du polidocanol par rapport au placebo ($p < 0,0001$). Ces résultats ont été rapportés parmi l'ensemble des patients traités par polidocanol à

différents dosages (0,5% et 1%) et ne permettent pas de conclure spécifiquement sur l'efficacité de AETOXISCLEROL 1%.

- à la semaine 12 après la dernière injection, un taux de patients répondeurs en termes d'amélioration visuelle de la veine de 86,4% pour les patients traités par polidocanol 1% versus 12,5% pour les patients recevant un placebo ($p < 0,001$).

Les études ayant évalué l'efficacité du polidocanol sous forme mousse dans la sclérose des varices de moyen et gros calibres (grande veine saphène C2-C5) ont montré :

- un pourcentage de patients ayant eu une élimination du reflux saphénien évalué par échographie à 3 ans de 79 % chez les patients traités par polidocanol 1 % et 78 % chez les patients traités par polidocanol 3%
- une amélioration des symptômes veineux entre l'inclusion et la semaine 8 de -5,68 à -6,01 chez les patients traités par polidocanol 0,5%, de -4,87 à -5,06 chez les patients traités par polidocanol 1%, de -5,87 chez les patients traités par polidocanol 2% et de -2 à -2,13 chez les patients recevant un placebo ($p < 0,0001$)

L'ensemble des données publiées ont évalué à court terme l'élimination du reflux, l'amélioration des symptômes veineux (tels que douleurs, inconfort) et l'amélioration esthétique de la veine. Aucune étude n'a permis d'évaluer l'impact de AETOXISCLEROL sur la fréquence et le délai des récurrences, l'évolution vers des complications chroniques à type de troubles trophiques (dont l'ulcération) ou aiguës à type de thrombose veineuse superficielle (pouvant évoluer vers une thrombose veineuse profonde périphérique ou une embolie pulmonaire), d'hémorragies variqueuses.

Une méta-analyse a suggéré que les traitements par sclérothérapie à la mousse échoguidée, l'ablation endoveineuse par laser ou par radiofréquence étaient au moins aussi efficaces que la chirurgie dans le traitement des varices de la grande veine saphène. Mais, compte tenu de l'importante hétérogénéité entre les études (avec notamment de grandes différences entre l'évaluation des résultats en termes de définitions cliniques et des délais de mesures différents), les mises en évidence manquent de robustesse.

En termes de tolérance, les principaux événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : douleurs au point d'injection, urticaire, thrombophlébite superficielle et pigmentation cutanée temporaire après traitement. La majorité des EI rapportés dans les études évaluant polidocanol mousse étaient légers ou modérés. Des cas individuels de type embolie cutanée médicamenteuse, accident ischémique transitoire et nécrose cutanée ont été également rapportés avec les sclérosants.

Lors du Comité technique de pharmacovigilance du 5 juillet 2016, l'ANSM a évalué les sclérosants veineux dans le cadre de leur suivi national. Il est apparu des cas de mésusage avec AETOXISCLEROL mousse 3% avec un usage hors AMM dans les varicocèles ($n=15$), dans les varices œsophagiennes et dans les angiomes veineux et lymphatiques. Ces mésusages ont été décrits essentiellement à l'hôpital. Quatre cas de pharmacovigilance dans lesquels un volume supérieur ou égal à 10 ml a été administré ont été particulièrement sévères (1 accident ischémique transitoire, 1 arrêt cardio-respiratoire récupéré et 2 décès chez des nourrissons).

A l'issue de ce comité, il a été décidé la poursuite du suivi national de pharmacovigilance, le signalement par l'ANSM de l'usage non conforme auprès des laboratoires concernés afin de mettre en place les mesures nécessaires pour réduire cette utilisation hors AMM et l'identification des services hospitaliers à l'origine de l'usage hors-AMM, afin de mettre en place un registre de suivi de cet usage hors AMM au sein de ces services.

Au vu de l'ensemble de ces données, le niveau de preuve de l'efficacité d'AETOXISCLEROL 1% est faible. Sa quantité d'effet et sa pertinence clinique ne peuvent être appréciées avec précision. Aucune différence d'efficacité d'AETOXISCLEROL 1% avec les autres produits sclérosants ou avec les techniques non médicamenteuses de sclérose des varices n'a été clairement démontrée.

07.5 Programme d'études

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La classification internationale CEAP (clinical, etiologic, anatomic, pathophysiologic) permet de préciser le stade clinique de la maladie variqueuse et d'orienter la prise en charge thérapeutique.

On distingue les stades suivants :

C0 : absence de signe visible ou palpable

C1 : télangiectasies et varices réticulaires

C2 : varices « vraies »

C3 : œdème

C4 : troubles trophiques à type d'hypodermite, atrophie blanche, lipodermatosclérose

C5 : ulcère cicatrisé

C6 : ulcère ouvert

En 2011, la Société de Chirurgie Vasculaire et l'American Venous Forum³⁴ ont recommandé la sclérothérapie liquide ou mousse dans le traitement des veines tributaires, au même titre que la phlébectomie (grade 1B).

Les recommandations européennes de 2013³⁵ pour la sclérothérapie dans le traitement des affections veineuses chroniques ont recommandé la sclérothérapie pour tous les types de veines variqueuses, en particulier :

- les veines saphènes incontinentes (grade 1A),
- les varices tributaires (grade 1B),
- les veines perforantes incontinentes (grade 1B),
- les varices réticulaires (grade 1A),
- les télangiectasies (varicosités) (grade 1A),
- les varices résiduelles et récidivantes suite à une intervention antérieure (grade 1B),
- les varices d'origine pelvienne (grade 1B),
- les varices (veines refluentes) à proximité d'ulcères de jambe (grade 1B),
- les malformations veineuses (grade 1B).

La sclérothérapie liquide est considérée comme la méthode de choix pour le traitement des télangiectasies et des varices réticulaires (C1) (grade 1A). La sclérothérapie à la mousse est une alternative de traitement des varices C1 (grade 2B) ; elle est préférée à la sclérothérapie liquide pour traiter les veines saphènes (grade 1A). L'ablation thermique ou l'intervention chirurgicale sont également des méthodes bien établies pour traiter les veines saphènes incontinentes. Le polidocanol à la concentration 1% est principalement suggéré :

- pour la forme liquide : dans les varices réticulaires et les petites varices,
- pour la forme mousse : dans les varices tributaires (grade 1B), veines saphènes < 4mm (grade 1B) et veines saphènes entre ≥ 4 et ≤ 8 mm (grade 1A).

Ces recommandations sont également citées par la société française de phlébologie.

Les recommandations du NICE³⁶ de 2013 précisent que les patients présentant des varices confirmées et un reflux tronculaire peuvent disposer en première intention d'une ablation endothermique et d'un traitement endoveineux par laser de la veine saphène interne. La

³⁴ Gloviczki P. et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg. 2011;53(5 Suppl):2S-48S.

³⁵ E Rabe, FX Breu, A Cavezzi et al. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. Phlebology 2014, Vol. 29(6) 338–354

³⁶ NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Varicose veins in the legs. The diagnosis and management of varicose veins. Clinical guideline. July 2013

sclérothérapie en mousse échoguidée sera proposée en seconde intention et la chirurgie en troisième intention.

Enfin, les recommandations de 2015 de la société européenne de chirurgie vasculaire (ESVS)³⁷ citent la sclérothérapie liquide comme traitement des télangiectasies et veines réticulaires (C1) (grade 2B) et la sclérothérapie mousse comme traitement de seconde intention des veines variqueuses (C2) et des stades avancés de maladie veineuse chronique (C3 à C6) chez les patients avec incontinence de la veine saphène, non éligible à la chirurgie ou à une ablation endoveineuse (grade 1A). Le traitement endoveineux par ablation thermique est préféré à la sclérothérapie par mousse et à la chirurgie comme traitement de la grande veine saphène avec reflux chez les patients présentant des symptômes et des signes de maladie veineuse chronique (grade 1A).

Place de AETOXISCLEROL 1% dans la stratégie thérapeutique :

La place de AETOXISCLEROL 1% sous forme liquide dans la sclérose des varices de petit calibre de types télangiectasies et veines réticulaires est bien établie avec une place en première intention.

La place de AETOXISCLEROL 1% sous forme mousse dans la stratégie thérapeutique de la sclérose des varices de moyen calibre n'est pas clairement établie. Les recommandations européennes de 2013 le citent comme traitement dans les varices tributaires et veines saphènes ≤ 8 mm. Les recommandations du NICE et de l'ESVS citent la sclérothérapie mousse comme traitement de seconde intention après le traitement endoveineux par laser des veines variqueuses C2 et notamment de la grande veine saphène avec reflux.

La Commission rappelle que le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté et que la recherche d'un foramen ovale perméable est conseillée avant la sclérothérapie de varices chez les patients ayant des antécédents d'accidents cérébrovasculaires graves, d'HTAP ou de migraine avec aura.

³⁷ Wittens C, Davies AH, Bækgaard N et al. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015 Jun ; 49:678-737

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► Les varices des membres inférieurs peuvent être faiblement symptomatiques, n'engendrer qu'un préjudice esthétique ou s'accompagner de symptômes altérant la qualité de la vie. Dans de rares cas, elles sont susceptibles d'être à l'origine de troubles trophiques dont la complication principale est l'ulcération et/ou de thromboses veineuses superficielles, d'hémorragies variqueuses. Dans de très rares cas, elle peut être indirectement à l'origine d'une embolie pulmonaire.

► Il s'agit d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité / effets indésirables est modéré.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Il s'agit d'un traitement de première ou seconde intention des varices de petit et moyen calibre.

Intérêt de santé publique

AETOXISCLEROL 1%, par rapport à ses autres présentations, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans la prise en charge des varices de petit et moyen calibre.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AETOXISCLEROL 1 %, solution injectable est modéré dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités AETOXISCLEROL 0,5%, 2% et 3%.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.