



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 DECEMBRE 2019

iloprost
ILOMEDINE 0,1 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion

Nouvelles indications

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution.

Avis défavorable au remboursement dans le traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients pour lesquels la revascularisation a échoué ou n'est pas indiquée.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge des phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs :

ILOMEDINE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs lorsque la revascularisation a échoué ou n'est pas indiquée.

Traitement des phénomènes de Raynaud sévères :

ILOMEDINE est un traitement de dernière intention, en complément des mesures hygiéno-diététiques, qui doit être réservé aux patients ayant un phénomène de Raynaud avec lésions trophiques sévères après échec des thérapies orales.

► **Traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs**

Motif de l'examen	Extension d'indication (Evaluation suite à une saisine du Ministère de la Santé)
Indication concernée	« Traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué ou n'est pas indiquée après confrontation médico-radio-chirurgicale ».
SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet.
ISP	ILOMEDINE n'est pas susceptible d'avoir un impact de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu: - de la faible qualité méthodologique de la démonstration de l'efficacité de l'iloprost injectable chez les patients ayant une ischémie chronique sévère des membres inférieurs (études cliniques anciennes avec de faibles effectifs et des courtes durées de traitement), - de l'efficacité de l'iloprost injectable démontrée sur un critère purement symptomatique (le soulagement de la douleur) versus placebo sur une durée inférieure à celle recommandée, - de l'absence de démonstration d'une efficacité en termes de morbi-mortalité (dont la survie sans amputations), critères de jugement cliniques pertinents dans cette maladie, - des contraintes imposées par les modalités d'administration (perfusion intraveineuse) et de surveillance du traitement par ILOMEDINE, nécessitant une hospitalisation prolongée, - et malgré le besoin médical important compte tenu du risque élevé d'amputation chez ces patients, la Commission considère qu'ILOMEDINE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs lorsque la revascularisation a échoué ou n'est pas indiquée.
Population cible	Sans objet.

► Traitement des phénomènes de Raynaud sévères

Motif de l'examen	Extension d'indication (Evaluation suite à une saisine du Ministère de la Santé)
Indication concernée	« Traitement des phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution ».
SMR	Faible
ASMR	Compte tenu: - de la faible qualité de la démonstration de l'efficacité d'ILOMEDINE sur la fréquence et la sévérité des crises ainsi que sur la cicatrisation des ulcérations chez des patients ayant un phénomène de Raynaud secondaire à une sclérodermie systémique (étude ancienne avec multiples critères de jugement sans correction de l'inflation du risque alpha, et dont seulement la moitié des patients inclus correspondaient à l'AMM), - de l'usage indispensable et recommandé de l'iloprost injectable dans les phénomènes de Raynaud sévères, - mais d'un bénéfice clinique difficilement quantifiable faute de données cliniques permettant d'évaluer l'impact de l'iloprost injectable sur la morbidité ou la mortalité, la Commission considère qu'ILOMEDINE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution.
ISP	ILOMEDINE n'est pas susceptible d'avoir un impact de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	ILOMEDINE est un traitement de dernière intention, en complément des mesures hygiéno-diététiques, qui doit être réservé aux patients ayant un phénomène de Raynaud avec lésions trophiques sévères après échec des thérapies orales.
Population cible	La population cible d'ILOMEDINE dans le phénomène de Raynaud sévère avec troubles trophiques en évolution est estimée à 7 600 patients.

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité ILOMEDINE 0,1 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion (iloprost) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de son AMM :

- « Traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué ou n'est pas indiquée après confrontation médico-radio-chirurgicale.
- Traitement des phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution. »

Cette demande fait suite à la saisine de la commission de la Transparence par le Ministère de la Santé (Direction Générale de l'Offre de Soins et Direction de la Sécurité Sociale) dans le cadre de la mise en place d'un recueil d'information sur les médicaments coûteux consommés dans les établissements d'HAD (hospitalisation à domicile).

L'iloprost, principe actif d'ILOMEDINE, est un analogue de la prostacycline ayant un effet vasodilatateur, antiprolifératif et antiagrégant plaquettaire. Cette spécialité est réservée à un usage hospitalier en raison des modalités d'administration (perfusion intraveineuse) et de surveillance au cours du traitement (cf. RCP d'ILOMEDINE).

La spécialité ILOMEDINE (iloprost injectable) a obtenu une AMM le 16 juin 1992 dans le « **traitement des manifestations ischémiques sévères de la thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger) dans le cas où la revascularisation n'est pas indiquée** ». Dans son avis du 21 octobre 1992, la commission de la Transparence avait donné un avis favorable à la prise en charge d'ILOMEDINE aux collectivités dans cette indication.

Depuis l'AMM initiale, les indications thérapeutiques d'ILOMEDINE (iloprost injectable) ont été modifiées avec :

- la suppression de l'indication dans la maladie de Buerger,
- l'ajout des indications dans le traitement des ischémies chroniques sévères des membres inférieurs et le traitement des phénomènes de Raynaud sévères. **Ces modifications n'ont jamais été évaluées par la commission de la Transparence et font l'objet de la présente évaluation.**

02.1 Ischémie chronique sévère des membres inférieurs^{1,2,3,4,5,6,7,8}

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères qui irriguent les 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) de repos. Le diagnostic repose sur l'analyse des symptômes, un examen clinique et la mesure de l'IPS ($\leq 0,90$). Il est confirmé et précisé par l'écho-Doppler. L'athérosclérose est la principale cause de cette maladie artérielle périphérique ; ses principaux facteurs de risque sont le tabagisme, le diabète et l'hypertension artérielle.

L'AOMI est classée en 3 situations cliniques, qui diffèrent dans leur pronostic et leur prise en charge : le stade asymptomatique, le stade d'ischémie d'effort (claudication intermittente) et le stade d'ischémie permanente chronique (ischémie critique ou menaçant le membre). Plusieurs classifications ont été proposées pour distinguer les différents stades de l'AOMI, comme la 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 au repos,
- **stade IV : lésions trophiques avec ulcérations, nécroses ou gangrènes.**

La plupart des patients atteints d'AOMI sont asymptomatiques, mais tous présentent un haut risque d'événements cardiovasculaires.

L'ischémie chronique menaçant le membre est la manifestation clinique la plus grave et est retrouvée chez moins de 5% des patients ayant une AOMI². Elle est définie par la présence d'une douleur ischémique chronique au repos (> 2 semaines), avec ou sans troubles trophiques (ulcères, gangrène) ou infections. Ces symptômes sont souvent associés à une pression < 50 mmHg à la cheville et/ou < 30 mmHg aux orteils. Au stade d'ischémie chronique menaçant le membre, le pronostic du membre est menacé (haut risque d'amputation) et le risque d'événements cardiovasculaires est très élevé. Seule la moitié des patients ne sont pas amputés à 1 an.

Une nouvelle classification (WIfI) a été proposée par l'ESC⁶ pour l'évaluation du risque d'amputation de tous les patients souffrant de douleurs ischémiques au repos ou de lésions trophiques à partir de trois facteurs de la classification, qui sont la plaie (W), l'ischémie (I) et l'infection du pied (FI). Le risque d'amputation augmente avec les stades les plus sévères.

¹ HAS. Recommandations pour la pratique. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Avril 2006.

² Mahé G et al. Artériopathie des membres inférieurs athéromateuse : diagnostic. Presse Méd. 2018;47:47–55.

³ HAS. Guide affection longue durée - Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Mars 2007.

⁴ Norgren L et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). Int Angiol. 2007; 26:81–157.

⁵ Tendera M et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. European Heart Journal. 2011;32: 2851–906.

⁶ Aboyans V et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration With the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document Covering Atherosclerotic Disease of Extracranial Carotid and Vertebral, Mesenteric, Renal, Upper and Lower Extremity Arteries. Eur Heart J. 2017; 00:1–60.

⁷ Gerhard-Herman MD et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017; 135:726–79.

⁸ Alonso-Coello P et al. Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141:669–90.

Prise en charge

L'ischémie menaçant le membre constitue une urgence médicale et nécessite une prise en charge à l'hôpital. L'objectif thérapeutique immédiat est le sauvetage du membre et le contrôle de la douleur.

Selon les dernières recommandations de l'ESC 2017⁶, la revascularisation (chirurgie et endovasculaire) est recommandée sans délai en première intention chaque fois que possible pour le sauvetage du membre et pour améliorer la cicatrisation des plaies. En cas de détérioration du membre (infection ou nécrose) malgré une gestion optimale ou lorsque la revascularisation a échoué et que la ré-intervention n'est plus possible, une amputation peut être proposée en seconde ligne. Une amputation d'emblée doit être envisagée chez certains patients (alités, déments, fragiles, nécrose étendue, gangrène infectieuse, comorbidités sévères...) ou, si nécessaire, chez les patients non éligibles à une revascularisation.

Une prise en charge thérapeutique complémentaire est indispensable et repose sur le contrôle de la douleur ischémique, le traitement de l'infection et des plaies si nécessaire, la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme, diabète, hypertension, dyslipidémie), la mise en place de mesures hygiéno-diététiques et un réentraînement physique.

A ce jour, ILOMEDINE (iloprost injectable) est le seul médicament indiqué dans le traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs en alternative à la revascularisation lorsque celle-ci a échoué ou n'est pas indiquée.

Couverture du besoin médical

Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients pour lesquels la revascularisation a échoué ou n'est pas indiquée. Il est actuellement partiellement couvert par l'iloprost dans la mesure où ce produit est disponible en France dans cette indication.

02.2 Traitement des phénomènes de Raynaud sévères^{9,10,11,12,13,14}

Le phénomène de Raynaud est un vasospasme des extrémités qui entraîne un désagrément fonctionnel. Il existe deux formes de phénomène de Raynaud :

- le phénomène primitif (anciennement dénommé maladie de Raynaud), sans cause retrouvée, fréquent (80 à 90% des cas) et généralement bénin,
- le phénomène secondaire (anciennement dénommé syndrome de Raynaud), en lien avec des maladies oblitérantes de la macro ou microcirculation (sclérodermie, connectivites, autres maladies systémiques,...), plus rare et sévère.

Les facteurs déclenchants sont le froid, une variation brutale de la température ambiante, les émotions, l'humidité, l'exposition à des médicaments vasoconstricteurs, le tabagisme et l'exposition à des vibrations de la main et du bras.

Le diagnostic repose sur un examen clinique et l'interrogatoire du patient. Le phénomène de Raynaud se caractérise par la survenue paroxystique de modifications de coloration des extrémités, typiquement en 3 phases successives : phase syncopale (pâleur liée à la vasoconstriction), phase asphyxique (cyanose des extrémités), phase érythémalgique (rougeur diffuse) associée à une douleur et une sensation de brûlure. Les trois phases ne sont pas toujours présentes ; seule la phase

⁹ Le syndrome de Raynaud - Association des Sclérodermiques de France. Disponible sur : <http://www.association-sclerodermie.fr/la-maladie/le-syndrome-de-raynaud.html>

¹⁰ Goundry B et al. Diagnosis and Management of Raynaud's Phenomenon. BMJ. 2012; 344:289.

¹¹ Herrick AL. Evidence-based management of Raynaud's phenomenon. Ther Adv Musculoskel Dis. 2017; 9:317–29.

¹² Kowal-Bielecka O et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017;76:1327–39.

¹³ Hachulla E et al. Protocole National de Diagnostic et de Soins 2017 - Sclérodermie Systémique. 2017.

¹⁴ Belch J et al. ESVM guidelines. The diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. Vasa. 2017;46 :413–23.

syncopale est indispensable au diagnostic. Deux examens complémentaires sont systématiquement réalisés pour rechercher un phénomène de Raynaud secondaire : la capillaroscopie (réalisée par un angiologue) et la recherche d'anticorps antinucléaires.

Le phénomène de Raynaud atteint le plus souvent les deux mains, mais peut également atteindre les pieds, le nez et les oreilles. La durée d'une crise usuelle varie de quelques minutes à quelques heures, et régresse habituellement sans séquelles. **Les formes sévères sont rares et seuls les phénomènes de Raynaud secondaires peuvent entraîner des ulcérations ou des nécroses au niveau des extrémités, nécessitant un avis spécialisé.** Dans les cas graves, la diminution permanente de la circulation sanguine peut entraîner la déformation des doigts ou des orteils. Des lésions ischémiques digitales peuvent se développer et sont extrêmement difficiles et longues à cicatrifier. Ces ulcères peuvent entraîner une nécrose de la chair et une réduction des phalanges.

Prise en charge en l'absence de troubles trophiques^{12,13,14}

La prise en charge des phénomènes de Raynaud sans ulcération vise à réduire le nombre de crises, améliorer la qualité de vie des patients et prévenir la survenue de troubles trophiques. Elle repose systématiquement sur des mesures générales associant, quelle que soit la cause, les mesures hygiéno-diététiques et la correction des facteurs déclenchant de la crise, et sur le traitement de la maladie causale pour les phénomènes de Raynaud secondaires. Les mesures symptomatiques seront suffisantes chez la plupart des patients atteints d'un phénomène de Raynaud primitif.

L'échec des mesures générales et la sévérité du phénomène de Raynaud secondaire justifient un traitement médicamenteux. Les inhibiteurs calciques (en particulier la nifédipine) sont recommandés en première intention.

En cas d'échec ou d'intolérance aux inhibiteurs calciques, les alternatives thérapeutiques du phénomène de Raynaud sévère sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le losartan, les nitrates topiques et les inhibiteurs de la PDE-5, bien qu'aucune n'ait l'AMM dans cette indication. La fluoxétine peut être envisagée dans le traitement des crises du phénomène de Raynaud secondaire chez les patients en échec ou intolérants aux vasodilatateurs (hors AMM également).

En raison de la nécessité d'une hospitalisation (perfusion intraveineuse) et du suivi des effets secondaires, l'iloprost injectable (ILOMEDINE) doit être réservé aux patients atteints de phénomène de Raynaud sévère secondaire en cas d'échec des traitements oraux ou en cas de maladie réfractaire.

Prise en charge en cas de troubles trophiques^{12,11}

En cas d'ulcère digital, l'objectif du traitement chez les patients atteints d'un phénomène de Raynaud sévère est de favoriser la cicatrisation, prévenir les complications et la survenue de nouveaux ulcères. Il s'agit d'une urgence médicale nécessitant une hospitalisation immédiate. La prise en charge repose essentiellement sur les traitements locaux, les traitements analgésiques, la prévention et le traitement des surinfections, et les traitements vasodilatateurs oraux (tels que inhibiteurs calciques, inhibiteurs de la PDE-5, IEC mais n'ayant pas l'AMM). L'iloprost injectable (ILOMEDINE) est recommandé après échec des traitements oraux. L'association d'un vasodilatateur oral et de l'iloprost injectable peut être utilisée dans les cas les plus graves.

Le bosentan (TRACLEER) doit être envisagé pour la prévention des ulcères digitaux chez les patients présentant de multiples ulcères malgré l'utilisation d'inhibiteurs calciques, d'inhibiteurs de la PDE-5 ou d'un traitement par iloprost.

Une intervention chirurgicale doit être envisagée chez les patients avec ulcérations persistantes, des tissus nécrotiques ou une calcinose sous-jacente.

A ce jour, parmi les traitements recommandés dans les phénomènes de Raynaud sévères, seuls la nifédipine et l'iloprost injectable ont une AMM.

Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les médicaments disponibles, incluant l'iloprost injectable, pour le traitement des phénomènes de Raynaud sévère avec troubles trophiques en évolution.

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

03.1 Traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs

3.1.1 Médicaments

Il n'existe à ce jour aucune autre spécialité indiquée dans le traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients pour lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué ou n'est pas indiquée.

3.1.2 Comparateurs non médicamenteux

Une amputation peut être proposée en seconde intention en cas de détérioration du membre (infection ou nécrose) malgré une gestion optimale ou lorsque la revascularisation a échoué et que la ré-intervention n'est plus possible.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

03.2 Traitement des phénomènes de Raynaud sévères

3.2.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ILOMEDINE (iloprost injectable) sont les thérapeutiques utilisées dans le traitement des phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution. Du fait de la nécessité d'une hospitalisation (perfusion intraveineuse) et du suivi des effets secondaires, l'iloprost injectable doit être réservé aux patients atteints de phénomène de Raynaud avec troubles trophiques sévères en cas d'échec des traitements oraux (dont certains sont recommandés sans avoir l'AMM).

Parmi les traitements ayant une AMM, figurent :

- La nifédipine (ADALATE), qui est indiquée dans le traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud. Elle n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où elle ne se situe pas au même niveau dans la stratégie thérapeutique (traitement de première intention).
- Le bosentan (TRACLEER), antagoniste des récepteurs d'endothéline, qui est indiqué pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs. Il n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent étant donné qu'il ne se situe pas au même niveau dans la stratégie thérapeutique (traitement préventif des ulcères digitaux après échec d'un traitement par inhibiteurs calciques, inhibiteurs de la PDE-5 ou par iloprost).
- Les spécialités CARLYTENE (moxisylyte) et MINIPRESS (prazosine), qui ne sont pas retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où elles ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale¹⁵.

¹⁵ HAS. Avis de réévaluation par la commission de la Transparence de CARLYTENE du 02/11/2011 et de MINIPRESS du 22/06/2011.

3.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

04 INFORMATIONS SUR LES INDICATIONS EVALUEES AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Indication	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non	-	Non	-
Allemagne	Non	-	Non	-
Pays-Bas	Oui	Artériopathie périphérique occlusive	Oui (15/06/1992)	Ischémie sévère chronique des extrémités (stades III/IV selon Fontaine) dans les cas où la chirurgie vasculaire reconstructive ou l'angioplastie transluminale percutanée n'est plus possible
Belgique	Non	-	Non	-
Espagne	Oui	Artériopathie périphérique occlusive Phénomène de Raynaud	Oui (1998)	Artériopathie périphérique occlusive particulièrement chez les patients avec un risque d'amputation et lorsque la chirurgie ou l'angioplastie sont impossibles Phénomènes de Raynaud graves et invalidants
Italie	Non	-	Non	-
Etats-Unis	Non	-	Non	-
Finlande	Oui	Artériopathie périphérique occlusive	Non	-
Autriche	Oui	Artériopathie périphérique occlusive Maladie de Raynaud	Oui	Artériopathie périphérique occlusive Maladie de Raynaud

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de réévaluation de la spécialité ILOMEDINE (iloprost injectable) dans les indications de l'AMM repose essentiellement sur :

- Trois études cliniques^{16,17,18}, multicentriques, randomisées, en double aveugle, comparatives versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'iloprost injectable chez des patients ayant une ischémie chronique sévère avec douleur au repos et/ou lésions trophiques (stades III ou IV), non éligibles à la revascularisation.
- Une étude clinique¹⁹, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'iloprost injectable chez des patients ayant une ischémie chronique sévère avec douleur au repos (stade III).
- Une étude clinique (Wigley et al.²⁰), multicentrique, américaine, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'iloprost injectable chez des patients atteints d'un phénomène de Raynaud sévère secondaire à une sclérodermie systémique, avec ou sans lésions trophiques.

Le laboratoire a également déposé 2 méta-analyses Cochrane :

- Une méta-analyse²¹ réalisée à partir de 33 études cliniques randomisées (dont 12 avec l'iloprost) ayant inclus 4 477 patients, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des prostanoïdes²² par rapport à un placebo (21 études dont 8 avec l'iloprost), à d'autres traitements pharmacologiques (7 études) ou entre eux (5 études dont 4 avec l'iloprost) chez des patients présentant une ischémie critique des membres non éligible à une intervention chirurgicale. Cette méta-analyse ne sera pas décrite dans la mesure où elle a évalué l'efficacité de l'iloprost toutes voies d'administrations confondues (injectable et orale²³).
- Une méta-analyse²⁴ réalisée à partir de 7 études cliniques randomisées ayant inclus 332 patients, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des analogues de la prostaglandine (iloprost IV ou oral, cisaprost oral) par rapport au placebo dans le traitement du phénomène de Raynaud secondaire à la sclérodermie. Elle ne sera pas détaillée dans la mesure où l'analyse principale a regroupé sans distinction différentes voies d'administrations de l'iloprost (injectable et orale²⁵).

¹⁶ Bliss et al. Treatment of Limb Threatening Ischaemia with Intravenous Iloprost: A Randomised Double-blind Placebo Controlled Study. U.K. Severe Limb Ischaemia Study Group. Eur J Vasc Surg.1991; 5:511-16.

¹⁷ Guilmet JL et al. Treatment of Lower Limb Ischaemia Due to Atherosclerosis in Diabetic and Nondiabetic Patients with Iloprost, a Stable Analogue of Prostacyclin. Results of a French Multicentre Trial. Drug Invest.1991;3:351-9.

¹⁸ Norgren L et al. A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischaemic ulcers of the lower limb. A Scandinavian-Polish placebo controlled, randomised multicenter study. Eur J Vasc Surg. 1990; 4:463-7.

¹⁹ Balzer K et al. Reduction of ischaemic rest pain in advances peripheral arterial occlusive disease. A double blind placebo controlled trial with iloprost. IntAngiol.1991;10:229-32.

²⁰ Wigley FM et al. Intravenous Iloprost Infusion in Patients with Raynaud Phenomenon Secondary to Systemic Sclerosis. A Multicenter, Placebo-controlled, Double-Blind Study. Ann Intern Med.1994; 120:199-206.

²¹ Vietto V et al. Prostanoids for critical limb ischaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2018;1:CD006544.

²² Alprostadil IV ou intra-artérielle (prostaglandine E1), époprosténol IV ou intra-artérielle (prostacycline), iloprost IV ou oral, ciprostène IV, ecraprost IV, clinprost IV, taprostène IV.

²³ Forme commercialisée en France mais non indiquée et non recommandée dans le traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs.

²⁴ Pope J et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1998;2:CD000953.

²⁵ Forme commercialisée en France mais non indiquée et recommandée dans le traitement des phénomènes de Raynaud sévères.

05.1 Efficacité

5.1.1 Traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs

5.1.1.1 Etude de Bliss et al. (1991)

	Etude de Bliss et al. ¹⁶
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'iloprost injectable versus placebo chez des patients présentant une ischémie chronique menaçant le membre inférieur et non éligibles à la revascularisation.
Type de l'étude	Etude clinique, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo, non stratifiée.
Date et durée de l'étude	Etude conduite dans 14 centres de chirurgie vasculaire en Grande Bretagne.
Principaux critères d'inclusion	Patients hospitalisés, ayant une ischémie sévère des membres inférieurs avec douleurs au repos ou ulcération, secondaire à une maladie artérielle occlusive, et dont la revascularisation par intervention chirurgicale ou par cathéter était jugée inappropriée (raisons médicales ou anesthésiques, échec d'une intervention chirurgicale antérieure).
Principaux critères de non inclusion	- Artériopathie inflammatoire, - Ulcères veineux, - Neuropathie périphérique, - Autres maladies concomitantes sévères.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés pour recevoir les traitements suivants : - <u>Groupe iloprost</u> : perfusion intraveineuse d'iloprost à une dose comprise entre 0,5 et 2,0 ng/kg/min, administrée pendant 6 heures par jour. - <u>Groupe placebo</u> : perfusion intraveineuse de placebo, administrée pendant 6 heures par jour. La période de traitement comportait deux phases : - <u>Phase de titration de 3 jours</u> : la perfusion était débutée chaque jour à une dose de 0,5 ng/kg/min, avec augmentation de la dose par paliers de 0,5 ng/kg/min toutes les 30 minutes jusqu'à atteindre la dose maximale de 2,0 ng/kg/min. En cas d'effets indésirables, la dose était diminuée par paliers de 0,5 ng/kg/min jusqu'à résolution des symptômes. La dose maximale tolérée était maintenue jusqu'à la fin de la perfusion de 6 heures. - <u>Phase de poursuite du traitement</u> : la dose maximale tolérée déterminée au cours de la phase de titration a été perfusée quotidiennement pendant 6 heures jusqu'à la fin de la période de traitement. La durée du traitement était de 14 jours chez les patients souffrant de douleurs au repos (stade III) et de 28 jours chez les patients atteints d'ulcération (stade IV). Les patients ont été suivis 6 mois après la fin de leur traitement. <i>A noter que d'après le RCP, la durée du traitement est en général de 4 semaines. Elle peut être moindre en cas d'efficacité précoce.</i> <u>Traitements concomitants</u> : le traitement par anticoagulants et autres médicaments contre les maladies vasculaires artérielles périphériques n'a pas été autorisé.
Critères de jugement	Critères de jugement non hiérarchisés : - Pourcentage de patients avec une cicatrisation des ulcères à la fin du traitement et à 6 mois²⁶. - Pourcentage d'amputations à 6 mois. - Pourcentage de décès à 6 mois.
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse des critères de jugement d'efficacité a été réalisée à l'aide du test du chi-carré sur la population ITT. Les critères de jugement d'efficacité sont des critères exploratoires dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole. La tolérance a été évaluée à l'aide de statistiques descriptives.

²⁶ La cicatrisation était définie par la guérison ou la réduction cliniquement pertinente de la taille de l'ulcère et le soulagement de la douleur au repos.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 151 patients ont été randomisés : 80 dans le groupe iloprost et 71 dans le groupe placebo. Près de 45% des patients dans les deux groupes ont arrêté prématurément le traitement en raison notamment de l'aggravation des symptômes (28% dans le groupe placebo contre 18% dans le groupe iloprost) et de la survenue d'un événement indésirable (3% contre 15% respectivement). Parmi ces patients, 6 du groupe iloprost et 4 du groupe placebo ont subi une revascularisation et 2 patients dans chaque groupe ont nécessité une amputation majeure.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient globalement similaires entre les groupes, excepté sur :

- le nombre de diabétiques : 49% sous placebo contre 31% sous iloprost ;
- le nombre de patients ayant uniquement une douleur au repos à l'inclusion (stade III - 42%) : 46% sous placebo contre 38% sous iloprost ;
- le nombre de patients ayant une ischémie chronique sévère des membres inférieurs avec ulcération (stade IV - 58%) : 54% sous placebo contre 62% sous iloprost ; 41% de ces patients avaient plus d'une ulcération.

L'âge moyen des patients était de 73 ± 10 ans (33 à 89 ans). La majorité des patients étaient des hommes (58%) et étaient fumeurs à l'entrée dans l'étude (61%). Près de 44% avaient déjà eu une intervention chirurgicale pour la maladie artérielle périphérique. Le diagnostic avait été posé depuis plus de 3 ans pour 46% des patients. Près de 26% des patients avaient un IPS $\geq 0,6$.

► Critères de jugement exploratoires (population ITT)

La multiplicité des critères de jugement d'efficacité et des analyses effectuées sans ajustement du risque alpha limite l'interprétation de ces résultats. Ils sont donc à considérer à titre exploratoire.

Cicatrisation des ulcères avec un soulagement de la douleur

Le pourcentage de patients ayant présenté une cicatrisation des ulcères avec un soulagement de la douleur au repos à la fin de la période de traitement a été de 38% dans le groupe iloprost et de 28% dans le groupe placebo. A noter que 13 patients du groupe iloprost et 1 patient du groupe placebo étaient sans information sur l'état des ulcères ou de la douleur.

Après 6 mois de suivi, ce pourcentage a été de 31% dans le groupe iloprost et de 21% dans le groupe placebo. Les informations étaient manquantes pour 26% des patients du groupe iloprost et 21% du groupe placebo.

Amputations et décès

Au cours des 6 mois de suivi, le pourcentage de patient :

- ayant subi une amputation majeure a été de 31% sous iloprost et de 47% sous placebo ;
- ayant toujours un membre valide a été de 64% sous iloprost et 42% sous placebo ;
- décédés a été de 5% sous iloprost et de 11% sous placebo.

5.1.1.2 Etude de Guilmot et al. (1991)

	Etude de Guilmot et al. ¹⁷
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'iloprost injectable versus placebo chez des patients présentant une ischémie chronique menaçant le membre inférieur et non éligibles à une revascularisation.
Type de l'étude	Etude clinique, multicentrique, française, comparative, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo, non stratifiée.
Date et durée de l'étude	Etude conduite dans 13 centres en France.
Principaux critères d'inclusion	Patients hospitalisés, âgés de 40 à 85 ans, présentant une ischémie ²⁷ sévère des membres inférieurs (ulcération, nécrose artérielle et/ou douleur au repos nécessitant un traitement analgésique régulier), secondaire à une athérosclérose, avec ou sans diabète sucré.
Principaux critères de non inclusion	- Patients éligibles à une chirurgie vasculaire reconstructive ; - Amputation probable dans un avenir proche ; - Artériopathie inflammatoire (ex : maladie de Buerger) ou ulcères veineux ; - Echec de la chirurgie vasculaire reconstructrice au cours de la semaine précédente ; - Traitement continu par aspirine au cours des 2 dernières semaines ; - Insuffisance cardiaque congestive (stades NYHA III et IV) ; - Hypertension permanente (PAS > 180 mmHg et PAS > 100 mmHg).
Traitements étudiés	Les patients ont été répartis en 2 groupes (diabétiques et non diabétiques) puis randomisés (ratio d'allocation 1:2) pour recevoir les traitements suivants : - <u>Groupe iloprost</u> : perfusion intraveineuse d'iloprost à une dose comprise entre 0,5 et 2,0 ng/kg/min, administrée pendant 6 heures par jour. - <u>Groupe placebo</u> : perfusion intraveineuse de placebo, administrée pendant 6 heures par jour. La période de traitement comportait deux phases : - <u>Phase de titration de 3 jours</u> : la perfusion était débutée chaque jour à une dose de 0,5 ng/kg/min, avec augmentation de la dose par paliers de 0,5 ng/kg/min toutes les 30 minutes jusqu'à atteindre la dose maximale de 2,0 ng/kg/min. En cas d'effets indésirables, la dose était diminuée jusqu'à résolution des symptômes. La dose maximale tolérée était maintenue jusqu'à la fin de la perfusion de 6 heures. - <u>Phase de poursuite du traitement</u> : la dose maximale tolérée déterminée à la fin du 3^{ème} jour a été perfusée quotidiennement pendant 6 heures jusqu'à la fin de la période de traitement. La durée du traitement était de 21 jours. Les patients ont été suivis 120 jours après la fin de leur traitement. <i>A noter que d'après le RCP, la durée du traitement est en général de 4 semaines. Elle peut être moindre en cas d'efficacité précoce.</i> <u>Traitements concomitants</u> : les vasodilatateurs, les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants oraux de type coumarinique et indanedione, les dextrans, la réserpine et les AINS ont été considéré comme des médicaments interdits. <u>Arrêt de traitement</u> : le traitement était arrêté prématurément en cas de détérioration clinique (extension de la surface de la nécrose ou de l'ulcère), de présence d'une douleur au repos croissante, d'apparition d'effets indésirables graves, d'effets toxiques inattendus, d'une intolérance à une dose minime ou du refus du patient de poursuivre le traitement.

²⁷ L'ischémie devait être confirmée par au moins 2 des mesures suivantes : absence de pouls en vasodilatation mesurée par pléthysmographie, pression transcutanée en oxygène < 30 mmHg, PAS au gros orteil < 40 mmHg, ou IPS < 0,35 chez les patients non diabétiques.

Critère de jugement principal	Cicatrisation des lésions trophiques (ulcères ou nécrose) au cours de la période de suivi²⁸.
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement non hiérarchisés : - Taux de soulagement de la douleur au repos ²⁹ à J21, J28, J60 et J120 ; - Variation de la consommation d'antalgiques à J21, J28, J60 et J120.
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujet nécessaire prévu était 150 patients dans les 2 groupes de patients diabétiques et non diabétiques, avec dans chaque groupe, 25 patients randomisés pour recevoir un placebo et 50 pour recevoir l'iloprost.
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée sur la population des patients pour lesquels un tracé des lésions était disponible. Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide du test t de Student et les variables qualitatives à l'aide du test du chi-carré ou du test exact de Fisher. Les critères de jugement secondaires d'efficacité sont des critères exploratoires dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 128 patients ont été randomisés : 87 dans le groupe iloprost et 41 dans le groupe placebo. Onze patients (16%) ont arrêté prématurément le traitement en raison d'une réponse insuffisante : 11 sous iloprost (13%) et 10 sous placebo (24%). L'analyse de l'efficacité a porté sur 115 des 128 patients ; 13 patients ont été exclus de l'étude en raison d'un arrêt prématuré du traitement à cause d'une infection intercurrente sévère, de confusion ou de non-coopération (9 patients) et de la mort subite de l'investigateur (4 patients).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient globalement similaires entre les groupes de traitement. L'âge moyen des patients était de 68 ± 12 ans. La majorité était des hommes (66%) et fumeurs à l'entrée dans l'étude (60%). Près de 42% étaient diabétiques et 30% consommaient de l'alcool. Une absence de pouls à l'inclusion a été observée chez 51% des patients. La pression moyenne transcutanée en oxygène était de 18,5 mmHg.

► Critère de jugement principal

Une évaluation de la surface des lésions à l'inclusion était disponible pour 83 des 128 patients inclus (63% dans le groupe iloprost et 68% dans le groupe placebo). Le nombre de tracés des lésions effectués a progressivement diminué au cours de l'étude ; 72 patients ont eu une évaluation de la surface des lésions au 21^{ème} jour (50 sous iloprost et 22 sous placebo) et seulement 29 patients au 120^{ème} jour (21 sous iloprost et 8 sous placebo).

Aucune différence n'a été observée sur la cicatrisation des ulcères entre les deux groupes de traitement au cours de la période de suivi. Au 21^{ème} jour, 22 patients sous iloprost (40%) et 9 patients sous placebo (32%) ont eu une amélioration des lésions trophiques. Une détérioration a été observée chez 4 patients sous l'iloprost (7%) et 5 sous placebo (18%).

► Critères de jugement secondaires exploratoires

La multiplicité des critères secondaires de jugement et des analyses effectuées sans ajustement du risque alpha limite l'interprétation de ces résultats. Ils sont donc à considérer à titre exploratoire.

Soulagement de la douleur au repos

Parmi les patients présentant une douleur au repos à l'inclusion, le pourcentage de patients ayant présenté un soulagement de la douleur au 28^{ème} jour de suivi a été de 50% dans le groupe iloprost

²⁸ L'évaluation des lésions trophiques était basée sur la mesure de la surface superficielle de l'ulcère ou de la nécrose, à l'aide d'un tracé du contour de la lésion effectué avec un calque et analysé par ordinateur, ou sur l'évaluation clinique utilisant une échelle de notation à 4 points allant de 0 (pas de cicatrisation) à 3 (cicatrisation complète).

²⁹ La douleur au repos était définie comme permanente ou non, présente depuis plus de 3 jours et selon l'intensité de la douleur allant de 1 (légère) à 4 (insupportable).

(n=19/38) et de 19% dans le groupe placebo (n=3/16). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement au 60^{ème} jour.

Evolution de la consommation d'antalgiques

Les résultats chiffrés n'étaient pas disponibles dans la publication.

5.1.1.3 Etude de Norgen et al. (1990)

	Etude de Norgen et al. ¹⁸
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'iloprost injectable versus placebo chez des patients présentant une ischémie chronique menaçant le membre inférieur avec ulcères ischémiques, non éligible à une revascularisation.
Type de l'étude	Etude clinique, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo, stratifiée.
Date et durée de l'étude	Etude conduite dans 9 centres dans 3 pays (Suède, Finlande et Pologne).
Principaux critères d'inclusion	Patients hospitalisés, âgés ≤ 85 ans, présentant une ischémie critique du membre avec un ou plusieurs ulcères ischémiques d'une taille mesurable, et non éligibles à la chirurgie vasculaire reconstructive ou à la radiologie interventionnelle. Les échecs de revascularisation n'ont pas été considérés comme des critères d'exclusion si au moins un mois s'est écoulé depuis la procédure.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés pour recevoir les traitements suivants : - <u>Groupe iloprost</u> : perfusion intraveineuse d'iloprost à une dose comprise entre 0,5 et 2,0 ng/kg/min, administrée pendant 6 heures par jour. - <u>Groupe placebo</u> : perfusion intraveineuse de placebo, administrée pendant 6 heures par jour. La période de traitement comportait deux phases : - <u>Phase de titration de 3 jours</u> : la perfusion était débutée à une dose de 0,5 ng/kg/min, avec augmentation progressive de la dose jusqu'à atteindre la dose maximale de 2,0 ng/kg/min si tolérée. La dose maximale tolérée était maintenue jusqu'à la fin de la perfusion de 6 heures. - <u>Phase de poursuite du traitement</u> : la dose maximale tolérée déterminée lors de la phase de titration a été perfusée quotidiennement pendant 6 heures jusqu'à la fin de la période de traitement. La durée du traitement était de 14 jours. Les patients ont été suivis 6 mois après la fin de leur traitement. <i>A noter que d'après le RCP, la durée du traitement est en général de 4 semaines. Elle peut être moindre en cas d'efficacité précoce.</i> <u>Facteurs de stratification</u> : centres et diabète. <u>Traitements concomitants</u> : les médicaments influençant la fonction plaquettaire et ceux connus pour interférer avec la prostacycline ont été considérés comme des médicaments interdits.
Critères de jugement principal	Pourcentage de patients répondeurs, définis comme la cicatrisation d'au moins un tiers du plus grand ulcère pendant le traitement et la période de suivi de 6 mois.
Parmi les critères exploratoires	Pourcentage d'amputations au cours de l'étude.
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée à l'aide du test du chi-carré. Le nombre de sujet nécessaire a été calculé sur la base d'une différence supposée de 30% du taux de réponse entre les deux groupes de traitement.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 103 patients ont été randomisés : 50 dans le groupe iloprost et 53 dans le groupe placebo. Durant la période de traitement, 5 patients du groupe iloprost ont été retirés de l'étude en raison de la survenue d'événements indésirables (fibrillation auriculaire, AVC, vomissements et œdème pulmonaire fulminant avec issue fatale) ou d'une détérioration et d'un besoin immédiat d'une amputation, et 6 patients du groupe placebo en raison de la survenue d'un événement indésirable (douleur rétrosternale et AVC) de mesures additives nécessaires à un stade précoce.

Au total, 43 patients ont complété l'étude (42%) ; 35 patients sous iloprost (50%) et 35 patients du groupe placebo (66%) n'ont pas terminé la période en raison notamment d'une amputation (16 sous iloprost et 23 sous placebo), d'un décès (5 sous iloprost et 8 sous placebo).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient globalement similaires entre les groupes de traitement exceptés sur la pression artérielle moyenne à la cheville, qui était plus faible dans le groupe iloprost (44 mmHg) que dans le groupe placebo (57 mmHg). Elle était également plus faible chez les patients non diabétiques que chez ceux diabétiques.

L'âge moyen était de 70 ans (41 à 85 ans). La majorité des patients était des hommes (55%) et non-fumeurs (65%). Environ 32% des patients étaient diabétiques à l'inclusion. Près de 26% des patients avaient déjà subi une chirurgie ou une radiologie interventionnelle, 50% avaient un traitement conservateur et 24% n'avaient eu aucun traitement. A l'inclusion, 48% des patients de présentaient qu'un seul ulcère, et pour 64% l'ulcère avait un diamètre > 20 mm. La douleur au repos était présente chez la quasi-totalité des patients (95%).

► Critère de jugement principal

L'analyse de l'efficacité a porté sur 98 des 103 patients ; 5 patients (4 sous iloprost et 1 sous placebo) ont été exclus de l'analyse en raison notamment d'une interruption du traitement au cours des 3 premiers jours (période considérée trop courte pour observer des effets thérapeutiques) et d'un retrait du suivi.

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes sur le taux de patients répondeurs après 2 semaines de traitement : 17% dans le groupe iloprost contre 8% dans le groupe placebo. Au cours de la période de suivi, 35% des patients du groupe iloprost et 17% des patients du groupe placebo ont conservé une amélioration de la cicatrisation de l'ulcère.

Aucune différence n'a été observée sur le pourcentage global de répondeurs entre les deux groupes de traitement : 41,3% dans le groupe iloprost (n=19/46) contre de 25% dans le groupe placebo (n=13/52) (p=0,086).

► Critères de jugement exploratoires

Au cours de l'étude, 20 patients (43,5%) du groupe iloprost et 26 patients (50%) du groupe placebo ont nécessité une amputation, dont respectivement 15 et 23 patients une amputation majeure.

5.1.1.4 Etude de Balzer et al. (1991)

	Etude de Balzer et al. ¹⁹
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'iloprost injectable versus placebo chez des patients présentant une ischémie chronique menaçant le membre inférieur.
Type de l'étude	Etude clinique, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo, stratifiée.
Date et durée de l'étude	Etude conduite dans 13 centres en Allemagne.
Principaux critères d'inclusion	Patients hospitalisés, âgés de 40 à 80 ans, présentant maladie artérielle périphérique occlusive sévère (pression systolique à la cheville < 70 mmHg ou IPS > 80 mmHg), avec douleurs ischémiques nocturnes au repos depuis au moins 2 semaines. A noter que les patients inclus avaient une AOMI de stade III et n'étaient pas en échec ou inéligibles à une revascularisation par chirurgie ou angioplastie (hors AMM).
Principaux critères de non-inclusion	Présence de lésions trophiques.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés pour recevoir en complément des soins conventionnels les traitements suivants : - <u>Groupe iloprost</u> : perfusion intraveineuse d'iloprost à une dose comprise entre 0,5 et 2,0 ng/kg/min, administrée pendant 6 heures par jour. - <u>Groupe placebo</u> : perfusion intraveineuse de placebo, administrée pendant 6 heures par jour. La période de traitement comportait deux phases : - <u>Phase de titration de 3 jours</u> : la perfusion était débutée à une dose de 0,5 ng/kg/min, avec augmentation progressive de la dose par paliers de 0,5 ng/kg/min toutes les 30 minutes jusqu'à atteindre la dose maximale de 2,0 ng/kg/min. En cas d'effets indésirables, la dose était diminuée jusqu'à résolution des symptômes et atteindre la dose maximale tolérée. - <u>Phase de poursuite du traitement</u> : la dose maximale tolérée déterminée lors de la phase de titration a été perfusée quotidiennement pendant 6 heures jusqu'à la fin de la période de traitement. La durée du traitement était de 14 jours. Les patients ont été suivis 4 semaines après la fin de leur traitement. <i>A noter que d'après le RCP, la durée du traitement est en général de 4 semaines. Elle peut être moindre en cas d'efficacité précoce.</i> <u>Facteurs de stratification</u> : diabétique / non diabétique. <u>Traitements concomitants</u> : les médicaments interdits étaient les autres médicaments traitant la maladie artérielle périphérique occlusive, l'aspirine, les anticoagulants oraux et les AINS.
Critères de jugement principal	Pourcentage de patients avec un soulagement total de la douleur au repos ne nécessitant plus la consommation d'analgésiques pendant au moins 5 jours consécutifs, y compris les 2 derniers jours de traitement.
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse de l'efficacité a été réalisée à l'aide du test du chi-carré.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 113 patients ont été randomisés : 55 dans le groupe iloprost et 58 dans le groupe placebo. Treize patients (11,5%) ont arrêté prématurément le traitement (10 sous iloprost et 3 sous placebo) en raison notamment de la survenue d'événement indésirable (5 sous iloprost et 1 sous placebo) et d'une inefficacité du traitement (3 sous iloprost et 0 sous placebo).

Onze patients ont arrêté prématurément l'étude ; l'analyse finale de l'efficacité a porté sur 102 patients (48 patients dans le groupe iloprost et 54 patients dans le groupe placebo).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen était de 68 ans. La majorité des patients était des hommes (65%) et fumeurs (50%). Environ 37% des patients étaient diabétiques à l'inclusion. A l'inclusion, 45% avaient une maladie artérielle périphérique occlusive symptomatique depuis plus de 3 ans. La pression artérielle de la cheville était < 50 mmHg pour 41% des patients et > 70 mmHg pour 21 % des patients.

► Critère de jugement principal

A la fin de la période de traitement, un pourcentage significativement plus important de patients traités par iloprost a présenté un soulagement total de la douleur au repos sans traitement analgésique pendant au moins 5 jours consécutifs par rapport aux patients traités par placebo : 62,5% (n=30) contre 42,6% (n=23), soit une différence absolue de +19,9% (p <0,05).

Un mois après la fin du traitement, 38% des patients du groupe iloprost et 33% des patients du groupe placebo ont eu un soulagement de la douleur.

5.1.2 Traitement des phénomènes de Raynaud sévères

	Etude de Wigley et al. ²⁰
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'iloprost injectable versus placebo chez des patients atteints d'un phénomène de Raynaud secondaire à une sclérodermie systémique.
Type de l'étude	Etude clinique, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo, stratifiée.
Date et durée de l'étude	Etude conduite dans 12 centres aux Etats-Unis.
Principaux critères d'inclusion	Patients ambulatoires, âgés ≥ 18 ans, présentant un phénomène de Raynaud (antécédent d'épisode de pâleur digitale ou de cyanose) sévère secondaire à une sclérodermie systémique avec lésions cutanées diffuses ou limitées. Les patients étaient considérés comme sévères s'ils avaient un minimum de 8 crises de Raynaud par semaine au cours des 2 semaines précédant l'inclusion, ou s'ils avaient une ou plusieurs lésions cutanées ischémiques (ulcères, fissures ou paronychies).
Principaux critères de non inclusion	- Sympathectomie chirurgicale au cours des 12 derniers mois ; - Diathèse hémorragique ou un trouble plaquettaire ; - AVC, AIT ou IDM au cours des 6 derniers mois ; - Preuve de l'apparition d'une insuffisance rénale au cours des 4 dernières semaines ; - Antécédent d'angine de poitrine au cours des 12 derniers mois ; - HTA non contrôlée par diurétiques, clonidine ou IEC ; - Preuve de toute maladie cardiovasculaire, pulmonaire, rénale, hépatique, endocrinienne, neurologique ou gastro-intestinale non contrôlée ; - Tabagisme au cours du mois précédant.
Schéma de l'étude	L'étude comportait 3 périodes : - une période de prétraitement de 14 jours, - une période de traitement de 5 jours, - une période de suivi de 9 semaines après la fin de la perfusion. L'étude a été réalisée pendant les mois d'hiver. Les patients avaient un cahier journalier dans lequel ils devaient noter le nombre de crises de Raynaud, une estimation de la durée d'une crise moyenne ou typique, la durée de la plus longue crise et le score de sévérité de Raynaud. Une échelle à 11 points, complétée par le patient, a été utilisée pour évaluer le score de sévérité de Raynaud (0= pas de crise ; 10= crise très sévère), en prenant en compte le nombre et la durée des crises, les symptômes (engourdissement, sensation de brûlure, douleur et picotement), le handicap de la main et l'influence du froid sur l'activité quotidienne. Une crise était définie comme un épisode de pâleur suivi d'une cyanose avec ou sans douleur associée.

Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés pour recevoir pendant 5 jours les traitements suivants : - Groupe iloprost : perfusion intraveineuse d'iloprost à une dose comprise entre 0,5 et 2,0 ng/kg/min, administrée pendant 6 heures par jour. - Groupe placebo : perfusion intraveineuse de placebo, administrée pendant 6 heures par jour. Le 1^{er} jour de traitement, la perfusion était débutée à une dose de 0,5 ng/kg/min, avec augmentation de la dose par paliers de 0,25 à 0,5 ng/kg/min toutes les 30 à 40 minutes jusqu'à atteindre la dose maximale de 2,0 ng/kg/min. En cas d'effets indésirables, la dose était diminuée progressivement jusqu'à détermination de la dose tolérée. La dose maximale tolérée était maintenue jusqu'à la fin de la perfusion de 6 heures. Du 2^{ème} au 5^{ème} jour de traitement, la perfusion était débutée à la dose maximale tolérée déterminée à la fin du 1^{er} jour, et pouvait être augmentée progressivement selon la tolérance à une dose maximale de 2,0 ng/kg/min. <u>Facteurs de stratification</u> : centres cliniques et présence d'ulcères digitaux. <u>Traitements concomitants</u> : les médicaments interdits étaient l'aspirine, le dipyridamole, les inhibiteurs calciques et d'autres vasodilatateurs.
Parmi les critères de jugement	Critères de jugement non hiérarchisés : - Evolution du score de sévérité de Raynaud au cours de la période de suivi ; - Fréquence des crises de Raynaud au cours de la période de suivi ; - Evaluation globale de l'effet du traitement par l'investigateur à la 6^{ème} et 9^{ème} semaine, mesurée à l'aide d'une échelle de notation à 5 points (allant de 1 - grande amélioration à 4 - aggravation) ; - Questionnaire d'évaluation de l'état de santé modifié de Stanford au cours de la période de suivi (cf. chapitre 05.2 Qualité de vie) ; - Cicatrisation des lésions cutanées digitales au jour 5 et au cours de la période de suivi, définie comme une réduction d'au moins 50% du nombre de lésions digitales par rapport au nombre initial.
Méthode d'analyse des résultats	Les analyses ont été effectuées sur la population ITT. Les critères de jugement d'efficacité sont des critères exploratoires dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole. Les résultats d'efficacité ont été comparés entre les deux groupes par un test de somme de rang de Wilcoxon pour les variables continues, et par un test du chi-carré pour les variables non continues. L'analyse de variance a été utilisée pour l'analyse de la fréquence des crises de Raynaud, du score de sévérité de Raynaud et du questionnaire d'évaluation de l'état de santé. Les évaluations globales par l'investigateur ont été évaluées à l'aide des tests de Mantel-Haenszel pour les données catégorielles ordonnées. La cicatrisation des lésions a été comparée à l'aide du test du chi-carré non corrigé.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 131 patients ont été randomisés : 64 dans le groupe iloprost et 67 dans le groupe placebo. La quasi-totalité des patients (n=126/131) a reçu les 5 jours de traitement. Environ 13% des patients (n=17/131) sont sortis prématurément de l'étude en raison de l'absence d'amélioration clinique (76%), d'une maladie intercurrente (18%) ou d'une non-conformité (1 patient du groupe placebo).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen était de 49 ans (20 à 79 ans). La majorité des patients étaient des femmes (77%). L'ancienneté du phénomène de Raynaud était de 12 ± 9 ans, des ulcères cutanées de 9 ± 8 ans et de la sclérodémie de 9 ± 7 ans. Le traitement antérieurement utilisé par la majorité des patients était la nifédipine (31%), et 80% des patients ont qualifié leur réponse au traitement par vasodilatateur de passable ou médiocre. Le score de sévérité de Raynaud à l'inclusion était en moyenne de 4,3 dans le groupe iloprost et de 4,4 dans le groupe placebo. La fréquence des crises était en moyenne de 28 par semaine dans le groupe iloprost et de 27 par semaine dans le groupe placebo.

► Critères de jugement exploratoires (population ITT)

La multiplicité des critères de jugement d'efficacité et des analyses effectuées sans ajustement du risque alpha limite l'interprétation de ces résultats. Ils sont donc à considérer à titre exploratoire.

Sévérité des crises de Raynaud

La diminution du score de sévérité du phénomène de Raynaud au cours des 9 semaines de suivi a été de -1,6 chez les patients traités par iloprost et de -1,05 chez les patients traités par placebo (IC95% [-1,18 ; 0,08]). La diminution moyenne du score de sévérité au cours de la période de suivi a été de - 34,8% dans le groupe iloprost et de - 19,7% dans le groupe placebo.

Fréquence des crises de Raynaud

La diminution du nombre de crises hebdomadaires au cours des 9 semaines de suivi a été de -12,61 chez les patients traités par iloprost et de - 6,87 chez les patients traités par placebo (IC95% [-10,31 ; -1,17]). La diminution moyenne de la fréquence des crises pendant toute la période de suivi a été de 39,1% dans le groupe iloprost et de 22,2% dans le groupe placebo.

Evaluation globale de l'effet du traitement par l'investigateur

D'après les investigateurs, le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration ou une très grande amélioration a été à la fin de la période de suivi de 60,9% chez les patients traités par iloprost et de 26,9% chez les patients traités par placebo.

Cicatrisation des lésions cutanées digitales

Les patients ne présentant pas de lésions cutanées à l'inclusion n'ont pas été inclus dans cette analyse. Au total, 73 des 131 patients avaient une lésion cutanée digitale au début de l'étude : 35 patients dans le groupe iloprost et 38 dans le groupe placebo.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur le taux de guérison des lésions cutanées digitales au jour 5 et au cours de la période de suivi.

Le pourcentage de patients ayant présenté une cicatrisation des lésions à la fin de la période de suivi a été de 25,7% dans le groupe iloprost et de 18,4% dans le groupe placebo.

05.2 Qualité de vie

5.2.1 Ischémie chronique sévère des membres inférieurs

Aucune des études cliniques déposées dans le traitement des ischémies chroniques sévères des membres inférieurs n'a évalué la qualité de vie.

5.2.2 Traitement des phénomènes de Raynaud sévères

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude de Wigley et al.²⁰ dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire d'évaluation de l'état de santé modifié de Stanford au cours de la période de suivi de 9 semaines. Le questionnaire est un indice de l'état fonctionnel global, notamment de la main, qui comprend 20 questions réparties en 8 catégories d'activités courantes de la vie quotidienne et affectées par l'arthrite. L'échelle du score va de 0 (pas de difficulté) à 3 (incapable de le faire).

La qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle, dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples n'a été prévue au protocole ; de ce fait, les résultats ne seront pas détaillés dans cet avis.

05.3 Tolérance

5.3.1 Données issues des études cliniques

5.3.1.1 Etude de Bliss et al. (1991)

Près de 48% des patients traités par iloprost ont toléré la dose maximale autorisée de 2,0 ng/kg/min ; 33% ont reçu une dose de 1,5 ng/kg/min et 19% une dose $\leq$ 1,0 ng/kg/min.

Un pourcentage plus élevé de patients du groupe iloprost ont rapporté un événement indésirable (EI) au cours de l'étude par rapport aux patients du groupe placebo (79% contre 39%).

La plupart des EI ont été rapportés durant la phase de titration de 3 jours. Les plus fréquents ont été un flush facial, des céphalées, des nausées, des vomissements, des crampes abdominales et une diarrhée. Environ 10% des patients sous iloprost (n=8) et 8,5% des patients sous placebo (n=6) ont dû arrêter la perfusion en raison de la survenue d'un EI (IDM, hypotension, malaise vagal, diarrhée, hypertension ou fibrillation auriculaire).

5.3.1.2 Etude de Guilmot et al. (1991)

Un nombre plus élevé de patients du groupe iloprost ont rapporté un EI par rapport aux patients du groupe placebo (86% contre 41%). Les effets indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (65%), une bouffée vasomotrice (31%), des nausées (21%) et des vomissements (17%) ; ils ont tous été plus fréquemment rapportés sous iloprost que sous placebo.

Le traitement par iloprost a dû être interrompu chez 3 patients en raison de la survenue d'un EI (chute de la pression artérielle et céphalées intenses). Une réduction de la pression artérielle a été rapportée chez 15% des patients du groupe iloprost et chez 2% des patients du groupe placebo.

5.3.1.3 Etude de Norgen et al. (1990)

Près de 76% des patients traités par iloprost ont toléré la dose maximale autorisée de 2,0 ng/kg/min durant toute la période de traitement de 14 jours.

Un pourcentage plus élevé de patients du groupe iloprost ont rapporté un EI au cours de la période de traitement par rapport aux patients du groupe placebo (86% contre 42%). Les EI les plus fréquemment rapportés sous iloprost que sous placebo ont été un flush facial (66% contre 17%), des céphalées (52% contre 8%), des nausées (38% contre 8%), des vomissements (22% contre 8%), des réactions au site d'injection (22% contre 4%) et des diarrhées (8% vs 0%).

5.3.1.4 Etude de Balzer et al. (1991)

Les EI les plus fréquemment rapportés sous iloprost que sous placebo ont été des céphalées (60% contre 9%), un flush facial (42 contre 10%) et des nausées (31% contre 3%). Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

5.3.1.5 Etude de Wigley et al. (1994)

Près de 30% des patients traités par iloprost et 97% des patients traités par placebo ont toléré la dose maximale autorisée de 2,0 ng/kg/min pendant au moins un jour de traitement. La dose quotidienne a été $<$ 1,0 ng/kg/min pour 17% des patients traités par iloprost.

Un pourcentage plus élevé de patients du groupe iloprost ont rapporté un EI au cours de la période de traitement par rapport aux patients du groupe placebo (92% contre 57%). Les EI les plus fréquemment rapportés sous iloprost que sous placebo ont été des céphalées (84% contre 31%), un flush facial (50% contre 9%), des nausées (45% contre 16%), une douleur à la mâchoire (23% contre 3%), des diarrhées (20% contre 3%), des vomissements (19% contre 3%) et des réactions au site d'injection (14% contre 0%).

La perfusion a été temporairement interrompue chez 5 patients du groupe iloprost et 1 patient du groupe placebo en raison de la survenue d'un EI.

Un décès est survenu au cours de l'étude ; il s'agissait d'un patient du groupe placebo suite à une péricardite aigue survenue lors du suivi.

5.3.2 Données issues des PSUR

D'après les 20 PSURs disponibles, couvrant la période du 1^{er} février 1994 au 31 janvier 2018, l'exposition cumulée à l'iloprost injectable a été estimée à 812 918 patients (toutes indications confondues). Au total, 8 signaux de tolérance ont été détectés :

- 3 signaux ayant fait l'objet de modifications de l'information de référence : « augmentation du risque de saignement chez les patients traités de façon concomitante par des antiagrégants plaquettaires, de l'héparine ou des anticoagulants de type coumarinique », « très rares cas de convulsions » et « thrombocytopénie ».
- 5 signaux ayant été réfutés : « réaction paradoxale », « infection sanguine liée au cathéter avec une bactérie Gram négative », « hypertension maligne », « contamination possible du flacon », « insuffisance rénale aiguë ».

D'autres modifications de l'information de référence ont été effectuées durant cette période, avec l'ajout de :

- l'effet indésirable « douleur dans la musculature masticatrice et dans la mâchoire »,
- l'interaction potentielle entre l'iloprost et les nitrovasodilatateurs tels que la molsidomine,
- la précaution d'emploi relative à la surveillance étroite des patients présentant une maladie cardiaque importante et recevant de l'iloprost.

A la demande du PRAC, une évaluation des événements « augmentation des transaminases » et « réactions allergiques » a été réalisée ; aucune action de minimisation des risques n'a été mise en place.

La spécialité ILOMEDINE ne fait pas l'objet d'un PGR. Les risques importants identifiés sont les saignements et les hypotensions, les risques importants potentiels sont l'utilisation hors-AMM, l'insuffisance rénale, les troubles hépatiques et le syndrome de détresse respiratoire aiguë, et les informations manquantes sont l'utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes.

5.3.3 Données issues du RCP

► Rubrique Mises en garde et précautions d'emploi

« Ne pas retarder le recours à la chirurgie chez les patients nécessitant une amputation urgente (par exemple en cas de gangrène infectée).

L'arrêt du tabagisme reste une mesure indispensable.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale nécessitant une dialyse, ou une insuffisance hépatique sévère, il faut tenir compte du fait que les taux plasmatiques de l'iloprost sont augmentés en raison d'une élimination moindre du produit. Chez ces patients, une titration initiale prudente avec une réduction de dose et une surveillance clinique étroite sont nécessaires.

Chez des patients ayant une pression artérielle basse, utiliser ILOMEDINE avec précaution et surveiller très attentivement la pression artérielle, voire également l'électrocardiogramme chez les patients ayant une pathologie cardiaque.

Penser à la possibilité d'une hypotension orthostatique, chez les patients passant en orthostatisme à la fin de la perfusion.

Chez les patients ayant un antécédent d'accident cérébrovasculaire au cours des 3 derniers mois, il convient d'évaluer soigneusement les risques (voir également la rubrique 4.3 concernant les situations à risque d'hémorragie, par ex. d'hémorragie intracrânienne). »

► Rubrique Effets indésirables

« Le profil global de sécurité d'ILOMEDINE est basé sur les données de surveillance post-commercialisation et sur les données poolées d'essais cliniques. Les incidences brutes sont basées sur les données cumulées des 3 325 patients de la base de données ayant reçu de l'iloprost lors d'essais cliniques contrôlés ou non ou lors d'un programme de mise à disposition exceptionnelle à titre compassionnel, chez les patients généralement âgés présentant de multiples pathologies et atteints d'artériopathie oblitérante périphérique des membres inférieurs aux stades avancés III et IV et les patients atteints de thrombo-angéite oblitérante.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ($\geq 10\%$) chez les patients recevant de l'iloprost au cours des essais cliniques sont : des céphalées, des bouffées vasomotrices, des nausées et des vomissements. Ces événements sont particulièrement susceptibles de se produire

pendant la phase d'ajustement de la dose, en début de traitement, permettant de déterminer la dose tolérée pour chaque patient. Habituellement, ces effets indésirables disparaissent rapidement avec la réduction de la dose.

De façon générale, les effets indésirables les plus sévères (ayant entraîné une mise en jeu du pronostic vital ou le décès) observés chez les patients recevant de l'iloprost sont : l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde, l'embolie pulmonaire, l'insuffisance cardiaque, les convulsions, l'hypotension, la tachycardie, l'asthme, l'angine de poitrine, la dyspnée et l'œdème pulmonaire.

Un autre groupe d'effets indésirables est lié à des réactions locales au site de perfusion, telles que rougeurs et douleur au site de perfusion ou une vasodilatation cutanée pouvant donner lieu à un érythème strié au-dessus de la veine de perfusion. »

« L'iloprost peut favoriser la survenue d'une angine de poitrine, en particulier chez les patients atteints de coronaropathie.

Le risque de saignement est accru chez les patients traités de façon concomitante avec des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, de l'héparine ou des anticoagulants de type coumarinique. »

05.4 Résumé & discussion

La demande de réévaluation de la spécialité ILOMEDINE (iloprost injectable) dans les indications de son AMM fait suite à la saisine de la Commission de la Transparence par le Ministère de la Santé (Direction Générale de l'Offre de Soins et Direction de la Sécurité Sociale). Cette demande repose essentiellement sur cinq études cliniques : quatre études réalisées chez des patients atteints d'une ischémie chronique sévère menaçant le membre et une étude chez des patients atteints d'un phénomène de Raynaud avec lésions trophiques secondaire à une sclérodémie systémique.

5.4.1 Traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs

Quatre études cliniques^{16,17,18,19}, multicentriques, randomisées, en double aveugle, comparatives versus placebo, ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'iloprost injectable chez des patients ayant une ischémie chronique sévère avec douleur au repos et/ou lésions trophiques (stades III et/ou IV). Pour être inclus, les patients de 3 de ces 4 études devaient être non éligibles à la revascularisation ; les patients inclus dans la 4^{ème} étude avaient une AOMI de stade III et n'étaient pas en échec ou pas inéligibles à une revascularisation par chirurgie ou angioplastie, alors qu'il s'agit de l'indication d'ILOMEDINE.

Les patients ont été randomisés pour recevoir une perfusion intraveineuse d'iloprost (dose de 0,5 à 2,0 ng/kg/min selon la tolérance du patient) ou d'un placebo, administrée pendant 6 heures par jour.

► Efficacité

Dans la première étude (Bliss et al.¹⁶), l'efficacité de l'iloprost a été évaluée versus placebo au cours d'un traitement de 14 à 28 jours et d'une période de suivi de 6 mois chez 151 patients présentant des douleurs au repos (42%) et/ou des ulcérations (58%). Près de 45% des patients dans les deux groupes ont arrêté prématurément le traitement (notamment par l'aggravation des symptômes et la survenue d'un événement indésirable). Les critères de jugement étaient le pourcentage de cicatrisation, le pourcentage d'amputations et le pourcentage de décès, et **sont considérés comme exploratoires en l'absence d'hypothèse statistique et dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole.**

Le pourcentage de patients ayant présenté une cicatrisation des ulcères avec un soulagement de la douleur au repos à la fin de la période de traitement a été de 38% dans le groupe iloprost et de 28% dans le groupe placebo ; après 6 mois de suivi, ce pourcentage a été de 31% dans le groupe iloprost et de 21% dans le groupe placebo.

Au cours des 6 mois de suivi, le pourcentage de patient :

- ayant subi une amputation majeure a été de 31% sous iloprost et de 47% sous placebo ;
- ayant toujours un membre valide a été de 64% sous iloprost et 42% sous placebo ;

- décédés a été de 5% sous iloprost et de 11% sous placebo.

Dans la seconde étude (Guilmot et al.¹⁷), l'efficacité de l'iloprost a été évaluée versus placebo au cours d'un traitement de 21 jours et d'une période de suivi de 3 mois chez 128 patients présentant des douleurs au repos et/ou des lésions trophiques (87 dans le groupe iloprost et 41 dans le groupe placebo). Le critère de jugement principal était l'évolution des lésions trophiques (ulcères ou nécrose) au cours de la période de suivi. A noter que l'évaluation de ce critère a porté sur les patients ayant une évaluation de la surface des lésions ; ce nombre était de 83 patients à l'inclusion (65%), de 72 patients au 21^{ème} jour et de 29 patients au 120^{ème} jour.

Aucune différence n'a été observée sur l'amélioration des lésions trophiques entre les deux groupes de traitement au 21^{ème} jour de suivi (40% dans le groupe iloprost contre 32% dans le groupe placebo) (p value non fournie).

Dans la troisième étude (Norgen et al.¹⁸), l'efficacité de l'iloprost a été évaluée versus placebo au cours d'un traitement de 14 jours et d'une période de suivi de 6 mois chez 103 patients avec ulcères ischémiques. Près de 42% des patients ont complété l'étude ; les motifs d'arrêts étaient notamment une amputation et un décès. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients répondeurs, définis comme la cicatrisation d'au moins un tiers du plus grand ulcère au cours de la période de l'étude.

Aucune différence n'a été observée sur le pourcentage global de répondeurs entre les deux groupes de traitement : 41,3% dans le groupe iloprost (n=19/46) contre de 25% dans le groupe placebo (n=13/52) (p value non fournie). Au cours de l'étude, 43,5% des patients du groupe iloprost et 50% des patients du groupe placebo ont subi une amputation.

Dans la dernière étude (Balzer et al.¹⁹), l'efficacité de l'iloprost a été évaluée versus placebo au cours d'un traitement de 14 jours et d'une période de suivi de 4 semaines chez 113 patients avec douleurs ischémiques au repos d'au moins 2 semaines. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec un soulagement total de la douleur au repos ne nécessitant plus la consommation d'analgésiques pendant au moins 5 jours consécutifs, y compris les 2 derniers jours de traitement. A la fin de la période de traitement, un pourcentage significativement plus important de patients traités par iloprost a présenté un soulagement total de la douleur au repos sans traitement analgésique pendant au moins 5 jours consécutifs par rapport aux patients traités par placebo : 62,5% contre 42,6% (p <0,05).

► Tolérance

Le nombre de patients ayant rapporté un événement indésirable au cours des études a été deux fois plus important dans le groupe iloprost (entre 79% et 86%) par rapport au groupe placebo (entre 39% et 42%). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sous iloprost ont été des céphalées, une bouffée vasomotrice, des nausées et des vomissements.

D'après le RCP, des réactions locales au site de perfusion (telles que rougeurs et douleur au site de perfusion) ou une vasodilatation cutanée pouvant donner lieu à un érythème strié au-dessus de la veine de perfusion ont également été rapportées.

► Discussion

L'évaluation de l'efficacité de l'iloprost injectable dans le traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs a reposé sur 4 études cliniques anciennes (1990 – 1991) de faible niveau de preuve :

- Les études avaient de faibles effectifs (103 à 151 patients) ;
- Les durées de traitement ont été courtes. Pour 3 études, la durée de traitement était comprise entre 14 et 21 jours ; seuls les patients avec ulcération de l'étude de Bliss et al., ont été traités pendant une période de 28 jours. A noter que d'après le RCP, la durée du traitement est en général de 4 semaines, mais elle peut être moindre en cas d'efficacité précoce.
- L'étude de Balzer et al., n'a pas été réalisée chez des patients avec échec ou contre-indication d'une revascularisation, alors qu'il s'agit de l'indication d'ILOMEDINE.

L'efficacité de l'iloprost injectable a été démontrée uniquement sur un critère symptomatique peu pertinent, le soulagement de la douleur, dans une étude clinique versus placebo réalisée sur une

durée inférieure à celle préconisée dans le RCP. Il n'existe pas de données cliniques avec un bon niveau de preuve permettant de mesurer l'impact de l'iloprost injectable en termes de morbi-mortalité, dont la survie sans amputation, alors qu'il s'agit de critères de jugement cliniques pertinents dans cette maladie.

Compte tenu des données disponibles, l'impact d'ILOMEDINE (iloprost injectable) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. De plus, il n'est pas attendu d'impact d'ILOMEDINE sur l'organisation des soins, faute de donnée clinique et compte tenu de ses modalités d'administration (perfusion intraveineuse) et de son profil de tolérance nécessitant une hospitalisation prolongée.

En conséquence, ILOMEDINE (iloprost injectable) n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical identifié.

5.4.2 Traitement des phénomènes de Raynaud sévères

Une étude clinique²⁰, multicentrique, américaine, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, réalisée pendant les mois d'hiver, a évalué l'efficacité et la tolérance de l'iloprost injectable chez des patients atteints d'un phénomène de Raynaud sévère secondaire à une sclérodermie systémique, avec ou sans troubles trophiques.

Les 131 patients inclus ont été randomisés pour recevoir pendant 5 jours une perfusion intraveineuse d'iloprost (dose de 0,5 à 2,0 ng/kg/min selon la tolérance du patient) ou d'un placebo, administrée pendant 6 heures par jour. Les patients ont été suivis 9 semaines après la fin du traitement.

► Efficacité

Les critères de jugement d'efficacité étaient multiples, avec notamment l'évolution du score de sévérité de Raynaud et de la fréquence des crises de Raynaud, et la cicatrisation des lésions cutanées digitales (réduction d'au moins 50% du nombre de lésions digitales par rapport au nombre initial). **Ces critères ont été considérés comme exploratoires en l'absence d'hypothèse statistique et dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.**

Le score de sévérité de Raynaud à l'inclusion était d'environ 4,3 et la fréquence des crises était en moyenne de 28 par semaine. Au cours de la période de suivi :

- Le score de sévérité de Raynaud a été réduit en moyenne de 34,8% dans le groupe iloprost et de 19,7% dans le groupe placebo ;
- La fréquence des crises a été réduite en moyenne de 39,1% dans le groupe iloprost et de 22,2% dans le groupe placebo.
- Le pourcentage de patients ayant présenté une cicatrisation des lésions à la fin de la période de suivi (9^{ème} semaine) a été de 25,7% dans le groupe iloprost et de 18,4% dans le groupe placebo.

► Tolérance

Un nombre plus important de patients sous iloprost a rapporté un événement indésirable au cours de la période de traitement par rapport aux patients sous placebo (92% contre 57%). Les événements les plus fréquemment rapportés sous iloprost ont été des céphalées, une bouffée vasomotrice, des nausées, une douleur à la mâchoire, des diarrhées, des vomissements et des réactions au site d'injection.

► Discussion

L'efficacité de l'iloprost injectable a été évaluée versus placebo sur la réduction de la fréquence et de la sévérité des crises de Raynaud et sur l'amélioration de la cicatrisation des ulcérations chez des patients ayant un phénomène de Raynaud secondaire à une sclérodermie systémique, dans une étude clinique ancienne (publiée en 1994), de faible niveau de preuve (multiples critères de

jugement sans correction de l'inflation du risque alpha), et dont seulement la moitié des patients inclus (56%) avaient des lésions cutanées à l'inclusion alors qu'il s'agit de l'indication d'ILOMEDINE.

Il n'existe aucune donnée clinique permettant d'évaluer l'efficacité de l'iloprost injectable en termes de réduction de la morbidité ou de la mortalité.

Compte tenu des données disponibles, l'impact d'ILOMEDINE sur la morbidité (notamment sur les amputations) et la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. De plus, il n'est pas attendu d'impact d'ILOMEDINE sur l'organisation des soins, faute de donnée clinique et compte tenu de ses modalités d'administration (perfusion intraveineuse) et de son profil de tolérance nécessitant une hospitalisation prolongée.

En conséquence, ILOMEDINE (iloprost injectable) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé médical identifié.

05.5 Programme d'études

Sans objet.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

06.1 Ischémie chronique sévère des membres inférieurs

Prise en charge

L'ischémie menaçant le membre constitue une urgence médicale et nécessite une prise en charge à l'hôpital. L'objectif thérapeutique immédiat est le sauvetage du membre et le contrôle de la douleur.

Selon les dernières recommandations de l'ESC 2017⁶, la revascularisation (chirurgie et endovasculaire) est recommandée sans délai en première intention chaque fois que possible pour le sauvetage du membre, et est proposée avant toute amputation pour améliorer la cicatrisation des plaies. En cas de détérioration du membre (infection ou nécrose) malgré une gestion optimale ou lorsque la revascularisation a échoué et que la ré-intervention n'est plus possible, une amputation peut être proposée en seconde ligne. Une amputation d'emblée doit être envisagée chez certains patients (alités, déments, fragiles, nécrose étendue, gangrène infectieuse, comorbidités sévères...) ou, si nécessaire, chez les patients non éligibles à une revascularisation.

Une prise en charge thérapeutique complémentaire est indispensable et repose sur le contrôle de la douleur ischémique, le traitement de l'infection et des plaies si nécessaire, la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme, diabète, hypertension, dyslipidémie), la mise en place de mesures hygiéno-diététiques et un réentraînement physique.

A ce jour, ILOMEDINE (iloprost injectable) est le seul médicament indiqué dans le traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs en alternative à la revascularisation lorsque celle-ci a échoué ou n'est pas indiquée.

D'après son RCP, « ILOMEDINE doit être utilisé en milieu hospitalier dans un service disposant du personnel et de l'équipement permettant une surveillance étroite au cours du traitement. La posologie est adaptée individuellement en fonction de la tolérance et se situe entre 0,5 et 2 ng d'iloprost par kg de poids corporel et par minute pour une perfusion de 6 heures par jour. Poursuivre le traitement en général pendant quatre semaines, en utilisant la dose tolérée déterminée pendant les deux ou trois premiers jours de traitement. La durée du traitement est de quatre semaines en général. Elle peut être moindre en cas d'efficacité précoce. »

Place de ILOMEDINE dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu:

- de la faible qualité méthodologique de la démonstration de l'efficacité de l'iloprost injectable chez les patients ayant une ischémie chronique sévère des membres inférieurs (études cliniques anciennes avec de faibles effectifs et des courtes durées de traitement),
- de l'efficacité de l'iloprost injectable démontrée sur un critère purement symptomatique (le soulagement de la douleur) versus placebo sur une durée inférieure à celle recommandée,
- de l'absence de démonstration d'une efficacité en termes de morbi-mortalité (dont la survie sans amputations), critères de jugement cliniques pertinents dans cette maladie,
- des contraintes imposées par les modalités d'administration (perfusion intraveineuse) et de surveillance du traitement par ILOMEDINE, nécessitant une hospitalisation prolongée,
- et malgré le besoin médical important compte tenu du risque élevé d'amputation chez ces patients,

la Commission considère qu'ILOMEDINE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs lorsque la revascularisation a échoué ou n'est pas indiquée.

06.2 Traitement des phénomènes de Raynaud sévères

Prise en charge en l'absence de troubles trophiques

La prise en charge des phénomènes de Raynaud sans ulcération vise à réduire le nombre de crises, améliorer la qualité de vie des patients et prévenir la survenue de troubles trophiques. Elle repose systématiquement sur des mesures générales associant, quelle que soit la cause, les mesures hygiéno-diététiques et la correction des facteurs déclenchant de la crise, et sur le traitement de la maladie causale pour les phénomènes de Raynaud secondaires. Les mesures symptomatiques seront suffisantes chez la plupart des patients atteints d'un phénomène de Raynaud primitif.

L'échec des mesures générales et la sévérité du phénomène de Raynaud secondaire justifient un traitement médicamenteux. Les inhibiteurs calciques (en particulier la nifédipine) sont recommandés en première intention.

En cas d'échec ou d'intolérance aux inhibiteurs calciques, les alternatives thérapeutiques du phénomène de Raynaud sévère sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le losartan, les nitrates topiques et les inhibiteurs de la PDE-5, bien qu'aucune n'ait l'AMM dans cette indication. La fluoxétine peut être envisagée dans le traitement des crises du phénomène de Raynaud secondaire chez les patients en échec ou intolérants aux vasodilatateurs (hors AMM également).

Prise en charge en cas de troubles trophiques

En cas d'ulcère digital, l'objectif du traitement chez les patients atteints d'un phénomène de Raynaud sévère est de favoriser la cicatrisation, prévenir les complications et la survenue de nouveaux ulcères. Il s'agit d'une urgence médicale nécessitant une hospitalisation immédiate. La prise en charge repose essentiellement sur les traitements locaux, les traitements analgésiques, la prévention et le traitement des surinfections, et les traitements vasodilatateurs oraux (tels que inhibiteurs calciques, inhibiteurs de la PDE-5, IEC mais n'ayant pas l'AMM).

Le bosentan (TRACLEER) doit être envisagé pour la prévention des ulcères digitaux chez les patients présentant de multiples ulcères malgré l'utilisation d'inhibiteurs calciques, d'inhibiteurs de la PDE-5 ou d'un traitement par iloprost.

Une intervention chirurgicale peut être envisagée chez les patients avec ulcérations persistantes, des tissus nécrotiques ou une calcinose sous-jacente.

A ce jour, seuls la nifédipine et l'iloprost ont l'AMM dans le traitement des phénomènes de Raynaud sévères.

D'après son RCP, « ILOMEDINE doit être utilisé en milieu hospitalier dans un service disposant du personnel et de l'équipement permettant une surveillance étroite au cours du traitement. La durée de la perfusion sera de 6 heures par jour pendant 5 jours consécutifs, en utilisant la dose maximale

tolérée déterminée pendant les premiers jours de traitement. La répétition des cures devra se faire de préférence à intervalles de 6 à 12 semaines (et jamais inférieurs à 4 semaines) ».

Place de ILOMEDINE dans la stratégie thérapeutique :

ILOMEDINE est un traitement de dernière intention, en complément des mesures hygiéno-diététiques, qui doit être réservé aux patients ayant un phénomène de Raynaud avec lésions trophiques sévères après échec des thérapies orales.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service Médical Rendu

7.1.1 Traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs

► L'ischémie chronique des membres inférieurs est une maladie grave, susceptible d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie, de mettre en jeu le pronostic du membre et d'engager le pronostic vital du patient par suite de complications cardiovasculaires.

► ILOMEDINE (iloprost injectable) est un traitement symptomatique des ischémies chroniques sévères des membres inférieurs.

► Compte tenu :

- de l'efficacité de l'iloprost injectable démontrée sur un critère purement symptomatique (soulagement de la douleur) versus placebo sur une durée inférieure à celle recommandée, et de l'absence de données de bon niveau de preuve sur des critères cliniques pertinents (morbimortalité dont survie sans amputation),
- au regard du profil de tolérance et des contraintes d'utilisation de ce médicament nécessitant en général un traitement de 28 jours,

le rapport efficacité/effets indésirables de l'iloprost ne peut être établi dans cette indication.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à l'iloprost injectable lorsque la revascularisation a échoué ou est contre-indiquée.

► ILOMEDINE n'a pas de place dans le traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs.

► Impact de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'ischémie chronique des membres inférieurs,
 - de sa faible prévalence,
 - du besoin médical non couvert mais de l'absence de réponse au besoin identifié, faute de données permettant d'évaluer l'impact de l'iloprost injectable sur la morbidité ou la mortalité (critères cliniquement pertinents),
 - de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie ou l'organisation des soins,
- ILOMEDINE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ILOMEDINE est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication «Traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué ou n'est pas indiquée après confrontation médico-radio-chirurgicale ».

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication et aux posologies de l'AMM.

7.1.2 Traitement des phénomènes de Raynaud sévères

► Les phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution, majoritairement secondaires à une maladie systémique, sont rares et graves.

► ILOMEDINE (iloprost injectable) est un traitement symptomatique des phénomènes de Raynaud sévères.

► Compte tenu :

- des données exploratoires de l'efficacité de l'iloprost injectable sur des critères pertinents (sévérité et fréquence des crises de Raynaud, cicatrisation des plaies),
 - de l'absence de donnée clinique permettant d'évaluer son impact en termes de morbidité (notamment sur les amputations), et du profil de tolérance et des modalités d'utilisation de ce médicament nécessitant une hospitalisation prolongée,
- le rapport efficacité/effets indésirables d'ILOMEDINE est faible dans cette indication.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à l'iloprost injectable.

► Il s'agit d'un traitement de dernière intention, en complément des mesures hygiéno-diététiques, qui doit être réservé aux patients ayant un phénomène de Raynaud avec lésions trophiques sévères après échec des thérapies orales.

► Impact de santé publique

Compte tenu :

- de la rareté et la gravité des formes sévères du phénomène de Raynaud avec troubles trophiques en évolution,
 - du besoin médical partiellement couvert mais de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié, faute de données permettant d'évaluer l'impact de l'iloprost injectable sur la morbidité,
 - de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie ou l'organisation des soins,
- ILOMEDINE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ILOMEDINE est faible dans l'indication « Traitement des phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution ».

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

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

7.2.1 Traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs

Sans objet.

7.2.2 Traitement des phénomènes de Raynaud sévères

Compte tenu de :

- la faible qualité de la démonstration de l'efficacité d'ILOMEDINE versus placebo sur la fréquence et la sévérité des crises ainsi que sur la cicatrisation des ulcérations chez des patients ayant un phénomène de Raynaud secondaire à une sclérodermie systémique (étude ancienne avec multiples critères de jugement sans correction de l'inflation du risque alpha, et dont seulement la moitié des patients inclus correspondaient à l'AMM),
- l'absence de données cliniques permettant d'évaluer l'impact de l'iloprost injectable sur la morbidité (notamment sur les amputations),

la Commission considère qu'ILOMEDINE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution.

07.3 Population cible

7.3.1 Traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs

Sans objet.

7.3.2 Traitement des phénomènes de Raynaud sévères

La population cible correspond aux patients ayant un phénomène de Raynaud sévère avec troubles trophiques en évolution.

La prévalence de la sclérodermie systémique est estimée à 1/6500 adultes³⁰. Avec les données INSEE 2019³¹, environ 8000 adultes seraient atteints de sclérodermie systémique en France.

Parmi les patients atteints de sclérodermie systémique, 95% ont un phénomène de Raynaud associé³². La fraction des patients qui auront des ulcères digitaux ischémiques au cours de l'évolution de leur maladie n'est pas connue.

En conséquence, si l'on considère que l'ensemble de ces patients relève d'un traitement médicamenteux, la population cible d'ILOMEDINE dans le phénomène de Raynaud sévère avec troubles trophiques en évolution est estimée à un maximum de 7 600 patients.

³⁰ Orphanet. Sclérodermie

³¹ INSEE. Pyramide des âges en 2019.

³² Hachulla E. La sclérodermie Encyclopédie Orphanet Grand Public. 2007.

08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 2 octobre 2019 Date d'adoption : 23 octobre 2019 Audition du laboratoire : 11 décembre 2019	
Parties prenantes / expertise externe	Non	
Présentation concernée	<u>ILOMEDINE 0,1 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion</u> <u>B/5 ampoules en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 557 889 6 6)</u>	
Demandeur	Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS	
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)	
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 16 juin 1992	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament d'exception : ● Non ○ Oui	
Classification ATC	B B01 B01A B01AC B01AC11	Sang et organes hématopoïétiques Antithrombotiques Antithrombotiques Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclu iloprost