



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 SEPTEMBRE 2019

naftidrofuryl
PRAXILENE 100 mg, gélules
PRAXILENE 200 mg, comprimés pelliculés

Réévaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au maintien du remboursement dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2)

Service médical rendu désormais insuffisant (auparavant il était faible)

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de la claudication intermittente repose sur un programme d'entraînement à la marche, de préférence supervisé, en complément des mesures hygiéno-diététiques, de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme, hypertension, dyslipidémie, diabète) et de la prévention des complications cardiovasculaires. Un traitement médicamenteux par statine est recommandé, en plus de la prévention générale, pour améliorer la distance de marche. Une revascularisation doit être envisagée en cas d'altération des activités de la vie quotidienne malgré la thérapie par l'exercice physique, ou d'emblée en association avec la thérapie par l'exercice physique lorsque les symptômes altèrent considérablement les activités de la vie quotidienne.

Place dans la stratégie thérapeutique :

Considérant :

- l'efficacité modeste et de faible pertinence clinique du naftidrofuryl versus placebo, démontrée uniquement sur un critère symptomatique, la distance de marche sans douleur, dans plusieurs études cliniques anciennes qui ne correspondent pas aux conditions de prise en charge actuelle,
- le profil de tolérance de ce médicament, avec la survenue de cas d'atteintes hépatiques graves, de type cytolytique aigu,

les spécialités PRAXILENE (naftidrofuryl) n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs.

► Recommandations particulières

Dans un contexte où la Commission a rendu un avis défavorable à la prise en charge des spécialités appartenant à la classe des vasodilatateurs périphériques, dont le naftidrofuryl, dans le traitement des claudications intermittentes, la Commission recommande d'orienter les patients vers un programme d'entraînement à la marche, en complément des mesures hygiéno-diététiques, de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme, hypertension, dyslipidémie, diabète) et de la prévention des complications cardiovasculaires.

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR à la demande de la Commission de la Transparence
Indication concernée	« Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2) »
SMR	<u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	Sans objet
ISP	PRAXILENE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>« Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité modeste et de faible pertinence clinique du naftidrofuryl versus placebo, démontrée uniquement sur un critère symptomatique, la distance de marche sans douleur, dans plusieurs études cliniques anciennes qui ne correspondent pas aux conditions de prise en charge actuelle, - le profil de tolérance de ce médicament, avec la survenue de cas d'atteintes hépatiques graves, de type cytolytique aigu, <p>la Commission considère que PRAXILENE (naftidrofuryl) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs. »</p>
Population cible	Sans objet
Recommandations	<p>► Autres recommandations</p> <p>Dans un contexte où la Commission a rendu un avis défavorable à la prise en charge des spécialités appartenant à la classe des vasodilatateurs périphériques, dont le naftidrofuryl, dans le traitement des claudications intermittentes, la Commission recommande d'orienter les patients vers un programme d'entraînement à la marche, en complément des mesures hygiéno-diététiques, de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme, hypertension, dyslipidémie, diabète) et de la prévention des complications cardiovasculaires.</p> <p>► Portée de l'avis</p> <p>Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, - aux génériques de PRAXILENE 100 mg, gélule et PRAXILENE 200 mg, comprimé pelliculé.

Il s'agit d'une demande de réévaluation du service médical rendu des spécialités PRAXILENE (naftidrofuryl) à la demande de la commission de la Transparence sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2) ».

PRAXILENE (naftidrofuryl) est un vasodilatateur périphérique qui a obtenu l'AMM le 22/08/1990 dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription de 2015¹, la Commission avait considéré que le service médical rendu (SMR) de PRAXILENE (naftidrofuryl) restait faible dans l'indication de l'AMM.

Suite à l'octroi en janvier 2019 d'un avis défavorable au maintien du remboursement (SMR désormais insuffisant) d'une autre spécialité à base de naftidrofuryl (NAFTILUX) dans cette indication², la Commission a souhaité, en application à l'article R.163-6 IV du code de la sécurité sociale, réévaluer le SMR des spécialités PRAXILENE (naftidrofuryl).

Pour rappel, lors de la réévaluation en 2013 de la balance bénéfique/risques et du risque hépatotoxique des spécialités à base de naftidrofuryl, l'ANSM avait conclu à :

- une absence d'efficacité du naftidrofuryl dans le syndrome de Raynaud et dans le déficit cognitif et neurosensoriel chez les patients âgés,
- une efficacité du naftidrofuryl par rapport à un placebo sur le périmètre de marche, qui pouvait être considérée comme cliniquement pertinente,
- un risque hépatotoxique probable du naftidrofuryl avec une sévérité potentielle marquée par un risque d'atteinte cytolytique aiguë.

Le rapport bénéfice/risques du naftidrofuryl avait été considéré comme favorable uniquement dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente sous réserve de modifications du RCP pour renforcer l'information relative au risque hépatotoxique dans le RCP.

Ainsi, des modifications du RCP de PRAXILENE (naftidrofuryl) ont été réalisées et avaient pour principal objet :

- la suppression des indications thérapeutiques : « traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neuro-sensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) » et « traitement d'appoint du syndrome de Raynaud ».
- l'ajout du paragraphe suivant dans la rubrique « posologies et modalités d'administration » : *« le traitement par naftidrofuryl possède un effet uniquement symptomatique, permettant une amélioration modérée de la distance de marche dans les 6 mois après l'initiation du traitement. Il n'a d'intérêt qu'en complément des autres thérapeutiques ou mesures recommandées dans les AOMI de stade 2 (prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire, exercice physique régulier, arrêt du tabac notamment). La réponse au traitement devra être réévaluée au bout de 6 mois et sa poursuite reconsidérée en l'absence d'amélioration ».*
- l'ajout d'une précaution d'emploi en rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » : *« des cas d'atteinte hépatique grave, de type cytolytique aigu, ont été signalés. En cas de suspicion d'atteinte hépatique, un dosage des transaminases doit être effectué. Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de symptômes évoquant une atteinte hépatique et en cas d'augmentation même modérée des transaminases ».*

¹ Avis de renouvellement d'inscription de PRAXILENE du 15 avril 2015 par la commission de la Transparence. Disponible sur : <http://has-sante.fr>

² Avis de renouvellement d'inscription de NAFTILUX du 23 janvier 2019 par la commission de la Transparence. Disponible sur : <http://has-sante.fr>

- l'ajout des effets indésirables : « ulcérations de la muqueuse buccale » et « atteinte hépatique grave, de type cytolytique aigu ».

Ces modifications ont déjà été prises en compte par la commission de la Transparence^{3,1}.

02 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de PRAXILENE (naftidrofuryl) sont les thérapeutiques utilisés dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs.

La seule autre spécialité disposant d'une AMM dans le traitement de la claudication intermittente et ayant fait l'objet d'un avis favorable au remboursement par la commission de la Transparence est PLETAL (cilostazol) du laboratoire OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE. Dans son avis du 28 mai 2008, la Commission avait considéré que le SMR de PLETAL était provisoirement qualifié de faible dans l'attente des résultats de la réévaluation des autres médicaments remboursables à même visée thérapeutique. Cette spécialité n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où elle n'est plus disponible depuis 2010 (AMM archivée en 2013).

Bien que disposant d'une AMM dans le traitement de la claudication intermittente, les spécialités suivantes 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 nationale : NAFTILUX - naftidrofuryl (avis du 23/01/2019), TORENTAL - pentoxifylline (avis du 02/11/2011), FONZYLANE - buflomédil (avis du 16/02/2011), VADILEX - ifenprodil (avis du 31/05/2006), et SERMION - nicergoline (avis du 14/12/2011).

Les statines sont utilisées en hors-AMM dans le traitement de la claudication intermittente et recommandées³⁴ ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de PRAXILENE (naftidrofuryl) :

- atorvastatine : TAHOR (laboratoire PFIZER) et ses génériques ;
- fluvastatine : LESCOL (laboratoire NOVARTIS PHARMA) et FRACTAL (laboratoire PIERRE FABRE)⁴ et ses génériques ;
- pravastatine : ELISOR (laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB) et VASTEN (laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE) et ses génériques ;
- rosuvastatine : CRESTOR (laboratoire ASTRAZENECA) et ses génériques ;
- simvastatine : ZOCOR (laboratoire MSD FRANCE) et LODALES (laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE)⁵ et ses génériques.

02.1 Comparateurs non médicamenteux

Un programme d'entraînement à la marche est recommandé chez les patients atteints de claudication intermittente. Une revascularisation doit être envisagée en cas d'altération des activités de la vie quotidienne malgré la thérapie par l'exercice, ou d'emblée association avec la thérapie par l'exercice lorsque les symptômes altèrent considérablement les activités de la vie quotidienne.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de PRAXILENE sont les statines (hors-AMM).

³ Avis de modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP de PRAXILENE du 23 avril 2014. Disponible sur : <http://has-sante.fr>

⁴ Spécialité plus commercialisée depuis 2015 et AMM abrogée en 2018.

⁵ Spécialité plus commercialisée depuis 2014.

03 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Indications	Oui / Non / En cours	Populations
Royaume-Uni	Oui	Troubles vasculaires périphériques (claudication intermittente , crampes nocturnes, douleur au repos, début de gangrène, ulcères trophiques, syndrome de Raynaud, artériopathie diabétique et acrocyanose).	Oui (1972)	Indication de l'AMM
Allemagne	Oui	Prise en charge de l'augmentation du périmètre de marche chez les patients souffrants d'une artériopathie chronique oblitérante périphérique de stade II selon la classification de Fontaine (claudication intermittente), si d'autres mesures thérapeutiques, par ex. l'entraînement à la marche, la revascularisation par traitement endovasculaire et / ou des mesures de reconstruction, ne sont pas possibles ou ne sont pas indiquées.	Oui (1968)	Indication de l'AMM
Pays-Bas	Non	-	Non	-
Belgique	Oui	Traitement symptomatique des artériopathies chroniques des membres inférieurs de stade II.	Non	-
Espagne	Oui		Non commercialisé	-
Italie	Oui		Non commercialisé	-
USA	Non	-	Non	-

04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	23/04/1997
Indication	Inscription d'un complément de gamme (PRAXILENE 200 mg en boîte de 90) - Traitement correcteur des symptômes du déficit intellectuel pathologique du sujet âgé. - Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade 2). - Traitement d'appoint du phénomène de Raynaud. - Traitement des infarctus cérébraux constitués.
SMR	Avis favorable au remboursement.

Date de l'avis (motif de la demande)	24/11/1999
Indication	Réévaluation du SMR Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade 2). Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences). Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud. Suites d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques.
SMR	Insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles.

Date de l'avis (motif de la demande)	27/09/2000 Renouvellement d'inscription (PRAXILENE 200 mg en boîte de 90)
Indication	Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade 2). Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences). Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud. Suites d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques.
SMR	Insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles.

Date de l'avis (motif de la demande)	25/02/2004 Réévaluation du SMR sur demande du Ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale (PRAXILENE 100 mg et 200 mg)
Indication	- Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade 2). - Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences). - Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud. - Suites d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques.
SMR	Insuffisant.

Date de l'avis (motif de la demande)	02/11/2005 Renouvellement de l'inscription (PRAXILENE 100 mg et 200 mg)
Indication	- Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade 2). - Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences). - Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud. - Suites d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques.
SMR	Insuffisant.

Date de l'avis (motif de la demande)	05/07/2006 Réévaluation du SMR (PRAXILENE 100 mg et 200 mg)
Indication	- Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2). - Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences). - Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.
SMR	- Faible dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade II) pour l'ensemble de la population concernée par cette indication, quelles que soient les modalités de prise en charge par l'assurance maladie. - Insuffisant dans les autres indications.

Date de l'avis (motif de la demande)	07/04/2010 Renouvellement de l'inscription (PRAXILENE 100 mg et 200 mg)
Indication	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2). - Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences). - Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.
SMR (libellé)	<ul style="list-style-type: none"> - Faible dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade 2) pour l'ensemble de la population concernée par cette indication, quelles que soient les modalités de prise en charge par l'assurance maladie. - Insuffisant dans le « traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) » et dans le « traitement d'appoint du syndrome de Raynaud », PRAXILENE n'ayant pas démontré de place dans la stratégie thérapeutique de ces affections.

Date de l'avis (motif de la demande)	23/04/2014 Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP (suppression des indications « traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) » et « traitement d'appoint du syndrome de Raynaud »).
--	---

Date de l'avis (motif de la demande)	15/04/2015 Renouvellement de l'inscription (PRAXILENE 100 mg et 200 mg)
Indication	Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade 2).
SMR	Faible

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

5.1.1 Rappel des évaluations précédentes du naftidrofuryl par la Commission

Les données et les conclusions suivantes portent sur l'effet du naftidrofuryl (PRAXILENE et NAFTILUX) dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2).

► Réévaluation de NAFTILUX et PRAXILENE 100 mg en 1999⁶

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

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

⁶ Avis de réévaluation de NAFTILUX et PRAXILENE 100 mg du 24 novembre 1999.

► Renouvellement d'inscription de PRAXILENE 200 mg en 2000⁷

« Le service médical rendu de de PRAXILENE 200 mg a été apprécié en prenant en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique.

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

► Réévaluation de PRAXILENE 100 mg et 200 mg en 2004⁸

A l'appui de sa demande, le laboratoire avait déposé les résultats de 5 études randomisées en double-aveugle versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer la distance de marche indolore et/ou maximale (études MAASS⁹, ADHOUTE¹⁰, ADHOUTE/BOCCALON¹¹, NCIS¹² et APIEC¹³), et 2 études d'impact sur la qualité de vie versus placebo (étude NIQUOL FRANCE et NIQUOL ALLEMAGNE).

La Commission avait conclu :

« Le naftidrofuryl a fait l'objet de plusieurs essais contrôlés contre placebo, sur des durées limitées (1 seul essai à 12 mois de traitement). L'effectif total de patients inclus dans les essais a été d'environ 1300 patients, effectif faible compte tenu de la fréquence de la pathologie et de la période de 30 ans de commercialisation du naftidrofuryl.

Ces essais ont montré essentiellement un effet symptomatique du naftidrofuryl sur la distance de marche sans douleur lors de tests effectués sur tapis roulant dans des conditions standard.

Dans les études MAAS, ADHOUTE, ADHOUTE/BOCCALON et NCIS, les gains en distance de marche sont des gains dans des conditions standardisées. Dans l'étude APIEC, les gains sont observés dans des conditions de marche naturelle.

La taille de l'effet du naftidrofuryl associé à des mesures thérapeutiques diverses, a été variable selon les essais (gain de 30 à 230 m de distance de marche sans douleur selon les essais).

Les données présentées ne permettent pas de déterminer le pourcentage de répondeurs parmi les patients ayant un handicap suffisamment important pour que la réponse soit jugée comme cliniquement pertinente (% de patients souffrant avant traitement, d'un handicap important dans la vie de tous les jours et qui s'améliorent de façon cliniquement significative).

On ne peut donc pas juger de la pertinence de l'effet observé qui peut être considéré, en moyenne, comme faible.

Les essais ont été réalisés chez des patients observant et sur des périodes limitées. Or, l'observance prévisible des patients atteints d'AOMI stade II, souvent polymédicamentés, est médiocre.

On ne dispose d'aucune donnée de long terme.

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

Quoi qu'il en soit, l'effet du naftidrofuryl sur la distance de marche semble globalement moins important que celui obtenu lors de programmes d'entraînement à la marche.

On ne dispose que de données parcellaires chez des patients bénéficiant par ailleurs d'une prise en charge optimale (sevrage tabagique, programmes d'entraînement à la marche, traitement antiagrégant et par statines).

⁷ Avis de renouvellement d'inscription de PRAXILENE 200 mg en boîte de 90 comprimés du 27 septembre 2000.

⁸ Avis de réévaluation du SMR de PRAXILENE 100 mg et 200 mg du 25 février 2004.

⁹ Maass U et al. Naftidrofuryl in arterial occlusive disease. Controlled multicenter double-blind study with oral administration, Dtsch Med Wochenschr.1984;109:745-50.

¹⁰ Adhoute G et al. Naftidrofuryl in chronic arterial disease results of a six month controlled multicenter study using naftidrofuryl tablets 200mg. Angiology.1986;37:160-7.

¹¹ Adhoute G et al. Treatment of stage II arterial disease of the lower limbs with the serotonergic antagonist naftidrofuryl : results after 6 months of a controlled, multicenter study. J Cardiovasc Pharmacol.1990 ;16:75-80.

¹² Kieffer et al. Une nouvelle étude démontre l'efficacité du naftidrofuryl dans le traitement de la claudication intermittente. International angiology.2001;20:58-65.

¹³ Boccalon H et al. Effet du naftidrofuryl sur la distance de marche physiologique chez des patients au stade de claudication intermittente. Ann Cardiol Angeiol.2001;50:175-82. Ann.

Deux essais ont montré un effet positif du naftidrofuryl sur certaines dimensions d'une échelle de qualité de vie mais la validité de l'échelle de qualité de vie utilisée et la signification clinique de l'amélioration de la qualité de vie ainsi démontrée ne sont pas assurées.

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

Le profil de tolérance du médicament est acceptable. Le naftidrofuryl ne semble exposer à aucun effet indésirable grave.

Pour juger de l'intérêt thérapeutique de ces résultats, il convient d'abord de prendre en compte l'importance de la différence observée par rapport au placebo (une différence de plus de 30% est considérée comme cliniquement significative par le CPMP) mais aussi l'importance du handicap de départ.

Toutefois, la Commission de la Transparence privilégie la prise en compte de la quantité d'effet, et par conséquent le bénéfice du traitement en valeur absolue plutôt que l'augmentation relative de la distance de marche.

Le rapport efficacité/effets indésirables du naftidrofuryl (PRAXILENE) apparaît donc comme modeste. »

Ces données n'ont pas conduit la Commission à modifier sa conclusion (SMR insuffisant).

► Renouvellement d'inscription de PRAXILENE en 2005¹⁴

Aucune nouvelle donnée clinique n'avait été déposée par le laboratoire.

La Commission a rappelé ces conclusions de 2004⁸ avec un SMR insuffisant.

► Réévaluation de NAFTILUX¹⁵ et de PRAXILENE¹⁶ en 2006

La réévaluation des spécialités à base de naftidrofuryl avait reposé sur les recommandations du consensus TASC 2000 et de l'EMA pour l'évaluation de l'efficacité des médicaments dans la prise en charge de la claudication intermittente, et sur le rappel des 5 études randomisées en double aveugle versus placebo prises en compte dans l'avis de 2004.

La Commission avait conclu :

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

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

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

Dans l'étude APIEC, la mesure de la distance de marche a été réalisée au cabinet de l'angiologue.

Le gain observé dans cette étude semble plus important que dans les études précédemment citées, mais la méthode utilisée (PADHOC) n'est pas standardisée.

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

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

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

« Le naftidrofuryl a fait l'objet de plusieurs essais contrôlés contre placebo pendant des durées limitées. L'effectif total des patients inclus dans les essais a été d'environ 1300, effectif faible

¹⁴ Avis de renouvellement d'inscription de PRAXILENE 100 mg et 200 mg du 2 novembre 2005.

¹⁵ Avis de réévaluation du SMR de NAFTILUX du 31 mai 2006.

¹⁶ Avis de réévaluation du SMR de PRAXILENE 100 mg et 200 mg du 5 juillet 2006.

compte tenu de la fréquence de la pathologie et de la période de 30 ans de commercialisation du naftidrofuryl.

Les études MAAS, ADHOUTE, ADHOUTE/BOCCALON et NCIS ont montré un effet symptomatique du naftidrofuryl sur la distance de marche sans douleur lors de tests effectués sur tapis roulant dans des conditions standards. Dans ces études réalisées en conditions standardisées, il a été observé, selon les études, une amélioration de :

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

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

Les résultats observés sont hétérogènes.

Les données présentées ne permettent pas de déterminer le pourcentage de répondeurs parmi les patients ayant un handicap suffisamment important pour que la réponse soit jugée comme cliniquement pertinente (% de patients souffrant avant traitement d'un handicap important dans la vie de tous les jours et qui s'améliorent de façon cliniquement significative).

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

On ne dispose d'aucune donnée à long terme.

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

On ne dispose que de données parcellaires chez des patients bénéficiant par ailleurs d'une prise en charge optimale (sevrage tabagique, programmes d'entraînement à la marche, traitement antiagrégant et par statines).

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

Pour juger de l'intérêt thérapeutique de ces résultats, il convient d'abord de prendre en compte l'importance de la différence observée par rapport au placebo (une différence de plus de 30% est considérée comme cliniquement significative par le CPMP) mais aussi l'importance du handicap de départ.

Toutefois, la Commission de la Transparence privilégie la prise en compte de la quantité d'effet et, par conséquent, le bénéfice du traitement en valeur absolue plutôt que l'augmentation relative de la distance de marche.

Le profil de tolérance du médicament est acceptable.

Le rapport efficacité/effets indésirables du naftidrofuryl est faible. »

Ces données ont conduit la Commission à modifier sa conclusion (SMR faible).

► **Renouvellement d'inscription de PRAXILENE en 2010¹⁷**

Le laboratoire avait fourni les résultats d'une méta-analyse Cochrane (De Backer et al.^{18,19}) ayant évalué l'efficacité et la tolérance du naftidrofuryl versus placebo chez des patients ayant une claudication intermittente (stade II), et d'une revue de la littérature (Goldsmith et al.²⁰) ayant pris en compte notamment des données sur la qualité de vie.

La Commission avait conclu : « depuis l'avis de réévaluation rendu par la Commission en 2006, il convient de souligner les points suivants :

- Il n'existe pas d'étude ayant établi un lien entre l'amélioration de la distance de marche et un bénéfice en termes d'autonomie de marche dans les conditions de la vie courante, ce qui rend difficile l'appréciation de la taille de l'effet réel pour le patient.
- La méta-analyse Cochrane de 2008 s'appuie sur des études déjà connues et confirme la taille d'effet déjà observée.

¹⁷ Avis de renouvellement d'inscription de PRAXILENE 100 mg et 200 mg du 7 avril 2010.

¹⁸ De Backer TLM et al. Naftidrofuryl for intermittent claudication. Cochrane database of systematic reviews. 2008

¹⁹ De Backer TLM, Vander Strichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication : meta-analysis based on individual patient data. BMJ.2009;338:603.

²⁰ Goldsmith R et al. Naftidrofuryl: a review of its use in the treatment of intermittent claudication. Drugs Aging.2005;22:967-77.

- Les critiques méthodologiques des études discutées par la méta-analyse subsistent.
- La non-inclusion systématique des patients dont la variabilité était excessive (pour la mesure de la distance de marche) pose toujours le problème de la généralisation des résultats à cette sous-population.
- L'efficacité au-delà de 6 mois reste toujours à démontrer.
- Il n'existe pas de donnée permettant de comparer directement l'effet symptomatique du naftidrofuryl à celui d'autres vasoactifs, du cilostazol ou à celui des antalgiques.
- On ne dispose que de données parcellaires chez des patients bénéficiant par ailleurs d'une prise en charge optimale (sevrage tabagique, programmes d'entraînement à la marche, traitement antiagrégant et par statines).
- Il n'existe pas de données permettant de mesurer l'impact du naftidrofuryl sur la morbidité des patients atteints d'AOMI au stade II.

La Commission de la transparence privilégie la prise en compte de la quantité d'effet et, par conséquent, le bénéfice du traitement en valeur absolue plutôt que l'augmentation relative de la distance de marche.

Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport au dernier avis de la commission. »

Ces données n'ont pas conduit la Commission à modifier sa conclusion (SMR faible).

► Réévaluation de NAFTILUX en 2012²¹

Le laboratoire a fourni la méta-analyse De Backer et al.^{18,19}, prise en compte dans l'avis de renouvellement d'inscription de PRAXILENE de 2010.

« Cette méta-analyse est basée sur les données individuelles de 1083 patients (placebo : 531, naftidrofuryl : 552) inclus dans 6 essais cliniques randomisés en double aveugle versus placebo.

Le critère principal de jugement était l'amélioration de la distance de marche indolore.

Une amélioration en faveur du naftidrofuryl a été observée (RR : 1,37 ; IC_{95%} [1,27 ; 1,49]). Le de répondeurs a été plus élevé dans le groupe naftidrofuryl que sous placebo : gain en faveur du naftidrofuryl de 22,3% (IC_{95%} [17,1 ; 27,6]). Un patient était considéré comme répondeur s'il était observé une amélioration de la distance de marche de 50% par rapport à l'état initial. La distance de marche moyenne au début de l'étude étant de 200 m, ce résultat correspond donc à une augmentation d'au moins 100 m.

Le naftidrofuryl a été globalement bien toléré. Les effets indésirables digestifs ont été plus fréquents avec le naftidrofuryl (différence de 2,85% ; IC_{95%} [0,78 ; 4,91]).

Une hétérogénéité inter études a été mise en évidence (p<0,001). Les résultats sont donc à interpréter avec prudence.

Les auteurs concluent à un effet modéré mais cliniquement significatif du naftidrofuryl sur la distance de marche dans les 6 mois après initialisation du traitement, chez des patients ayant une claudication intermittente. Les auteurs mentionnent également que les mesures hygiéno-diététiques restent des éléments clés de la prévention et du traitement de l'artériopathie oblitérante périphérique, et doivent accompagner le traitement symptomatique. »

Ces données n'ont pas conduit la Commission à modifier sa conclusion (SMR faible).

► Renouvellement d'inscription de PRAXILENE en 2015²²

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fait état de 4 nouvelles méta-analyses ou revues systématiques (De Backer et al. 2012²³, De BT et al. 2010²⁴, Melzer et al. 2013²⁵, et Stevens et al. 2012²⁶) et deux analyses médico-économiques (Meng et al. 2014²⁷ et Squires et al. 2011²⁸).

²¹ Avis de renouvellement d'inscription et de réévaluation du SMR de NAFTILUX du 18 janvier 2012.

²² Avis de renouvellement d'inscription de PRAXILENE 100 mg et 200 mg du 15 avril 2015.

²³ De Backer TL et al. Naftidrofuryl for intermittent claudication. Cochrane database of systematic reviews, 2012.

²⁴ De BT et al. Silence of the limbs: pharmacological symptomatic treatment of intermittent claudication. Current Vascular Pharmacology 2010;3:383-7.

²⁵ Melzer J et al. Clinical studies in peripheral arterial occlusive disease: update from the aspects of a metanarrative review. Forsch.Komplementmed 2013;20:17-21.

Ces données n'ont pas conduit la Commission à modifier sa conclusion (SMR faible).

► **Renouvellement d'inscription de NAFTILUX en 2019²⁹**

Aucune nouvelle donnée clinique n'avait été déposée par le laboratoire. Le laboratoire avait fait état des 4 méta-analyses ou revues systématiques prises en compte par la Commission dans l'avis de renouvellement d'inscription de 2015 des spécialités PRAXILENE.

La Commission avait conclu :

« *Considérant :*

- *l'efficacité modeste du naftidrofuryl versus placebo, démontrée uniquement sur un critère symptomatique, la distance de marche sans douleur, dans plusieurs études cliniques anciennes qui ne correspondent pas aux conditions de prise en charge actuelle, et sa faible pertinence clinique,*
- *le profil de tolérance de ce médicament, avec la survenue de cas d'atteintes hépatique graves, de type cytolytique aigu,*

la Commission considère que le naftidrofuryl n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs. »

Ces données ont conduit la Commission à modifier sa conclusion (SMR insuffisant).

5.1.2 Nouvelles données disponibles

Dans le cadre de la présente demande de réévaluation des spécialités PRAXILENE, aucune nouvelle étude clinique n'a été fournie par le laboratoire.

Le laboratoire a fait état des 4 méta-analyses ou revues systématiques (De Backer et al. 2012, De BT et al. 2010, Melzer et al. 2013, et Stevens et al. 2012) et des 2 analyses médico-économiques (Meng et al. 2014 et Squires et al. 2011) déjà prises en compte par la Commission dans son avis de renouvellement d'inscription de 2015²².

► **Remarques**

Au total, l'efficacité du naftidrofuryl a été démontrée uniquement versus placebo, avec une quantité d'effet modeste et cliniquement peu pertinente, sur un critère symptomatique (distance de marche sans douleur), dans plusieurs études cliniques anciennes qui ne correspondent pas aux conditions de prise en charge actuelle. Compte tenu de ces données, l'impact de PRAXILENE sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré.

05.2 Qualité de vie

Aucune nouvelle étude clinique évaluant la qualité de vie n'a été déposée par le laboratoire.

²⁶ Stevens JW et al. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *British Journal of Surgery* 2012;12: 1630-8.

²⁷ Meng Y et al. Cost-effectiveness of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. *Angiology* 2014;65:190-7.

²⁸ Squires H et al. A systematic review and economic evaluation of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. *Health Technol Assess* 2011;15:1-210.

²⁹ Avis de renouvellement d'inscription de NAFTILUX du 23 janvier 2019.

05.3 Tolérance

5.3.1 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les 3 derniers PSUR disponibles couvrant la période du 3 décembre 2014 au 2 décembre 2017. Au cours de cette période, 3 cas de pharmacovigilance ont rapporté 5 événements de troubles hépatiques, dont un avec une issue fatale. Aucune action de minimisation de risque n'a été mise en place.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté au cours de cette période. Les événements « dermatite bulleuse », « érythème polymorphe », « syndrome de Stevens-Johnson » et « nécrolyse épidermique toxique » continuent à être étroitement surveillés.

PRAXILENE ne fait pas l'objet d'un plan de gestion des risques.

5.3.2 Données issues du RCP

Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée depuis la dernière soumission à la Commission.

05.4 Données d'utilisation

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel printemps 2019), le nombre de prescriptions des spécialités PRAXILENE est estimé à 155 571 (151 040 prescriptions de PRAXILENE 200 mg, comprimé pelliculé et 4 531 prescriptions de PRAXILENE 100 mg, gélule). Les spécialités PRAXILENE sont majoritairement prescrites par les médecins généralistes (68% des prescriptions) et les médecins ORL (28% des prescriptions) chez des patients âgés de 65 ans ou plus (69%).

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte^{30,31,32,33,34,35}.

La prise en charge de la claudication intermittente des AOMI a évolué depuis le précédent avis de la Commission. D'après les recommandations récentes de l'ESC³⁴, le traitement de la claudication intermittente repose sur un programme d'entraînement à la marche, de préférence supervisé, en complément des mesures hygiéno-diététiques, de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme, hypertension, dyslipidémie, diabète) et la prévention des

³⁰ HAS. Prise en charge de l'artériopathie chronique athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation. Avril 2006.

³¹ HAS. Guide affection longue durée - Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Mars 2007.

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

³³ NHS. NICE technology appraisal guidance 223. Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. 2011.

³⁴ 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.

³⁵ 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.

complications cardiovasculaires. Un traitement médicamenteux par statine est recommandé, en plus de la prévention générale, pour améliorer la distance de marche. Une revascularisation doit être envisagée en cas d'altération des activités de la vie quotidienne malgré la thérapie par l'exercice, ou d'emblée association avec la thérapie par l'exercice lorsque les symptômes altèrent considérablement les activités de la vie quotidienne.

A noter que dans son avis de 2019², la Commission a considéré que la spécialité NAFTILUX (autre médicament à base de naftidrofuryl) n'avait plus de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs.

Place de PRAXILENE dans la stratégie thérapeutique :

Considérant :

- l'efficacité modeste et de faible pertinence clinique du naftidrofuryl versus placebo, démontrée uniquement sur un critère symptomatique, la distance de marche sans douleur, dans plusieurs études cliniques anciennes qui ne correspondent pas aux conditions de prise en charge actuelle,
- le profil de tolérance de ce médicament, avec la survenue de cas d'atteintes hépatiques graves, de type cytolytique aigu,

la Commission considère que PRAXILENE (naftidrofuryl) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service Médical Rendu

► L'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une maladie grave, susceptible d'entraîner des conséquences fonctionnelles graves (handicap, amputation, perte d'autonomie) et une dégradation marquée de la qualité de vie.

► Les spécialités PRAXILENE entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Compte tenu de l'effet modeste et de faible pertinence clinique du naftidrofuryl démontré versus placebo sur la distance de marche sans douleur, au regard de la survenue de cas d'atteinte hépatique grave, le rapport efficacité/effets indésirables du naftidrofuryl est insuffisant.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► La Commission considère que naftidrofuryl n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs.

► Intérêt de santé publique

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : PRAXILENE n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PRAXILENE est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

07.3 Population cible

Sans objet.

08 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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

► Autres demandes

Dans un contexte où la Commission a rendu un avis défavorable à la prise en charge des spécialités appartenant à la classe des vasodilatateurs périphériques, dont le naftidrofuryl, dans le traitement des claudications intermittentes, la Commission recommande d'orienter les patients vers un programme d'entraînement à la marche, en complément des mesures hygiéno-diététiques, de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme, hypertension, dyslipidémie, diabète) et de la prévention des complications cardiovasculaires.

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités,
- aux génériques de PRAXILENE 100 mg, gélule et PRAXILENE 200 mg, comprimé pelliculé.

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen par la Commission : 18 septembre 2019 Date d'adoption : 18 septembre 2019
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	PRAXILENE 100 mg, gélules B/20 (CIP : 34009 332 879 3 1) PRAXILENE 200 mg, comprimés pelliculés B/20 (CIP : 34009 324 264 3 0) B/90 (CIP : 34009 342 055 3 8)
Demandeur	Laboratoire MERCK SERONO
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 22/08/1990
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II Médicament d'exception : ● Non ○ Oui
Classification ATC	C Système cardiovasculaire C04 Vasodilatateurs périphériques C04A Vasodilatateurs périphériques C04AX Autres vasodilatateurs périphériques C04AX21 Naftidrofuryl