



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 septembre 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

PRAXILENE – Réévaluation du SMR

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Personne n'a à sortir.

██████████, pour la HAS.- Vous examinez la demande de réévaluation du SMR de PRAXILENE à base de 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, c'est-à-dire au stade 2.

La Commission avait souhaité réévaluer le SMR des spécialités PRAXILENE suite à l'octroi en janvier 2019 d'un SMR insuffisant à une autre spécialité à base de naftidrofuryl, le NAFTILUX.

Dans le dernier avis de renouvellement d'inscription de PRAXILENE en 2015, la Commission avait considéré que le SMR restait faible.

Sur la base de cette demande, le laboratoire a rappelé quatre méta-analyses ou revues systématiques ainsi que deux analyses médico-économiques déjà prises en compte par la Commission lors de son avis de renouvellement d'inscription en 2015.

Il n'a fourni aucune nouvelle étude clinique depuis le dernier avis de 2015.

Au niveau de la tolérance, il a fourni le dernier PSUR, qui n'a révélé aucun nouveau risque de tolérance ou de signal.

Concernant les recommandations de la prise en charge, les recommandations récentes européennes de l'ESC citent désormais en marge les vasodilatateurs périphériques incluant le naftidrofuryl.

Pour rappeler vos conclusions sur NAFTILUX en janvier 2019, vous avez considéré que le 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 considérant d'une part 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, et d'autre part, le profil de tolérance de ce médicament, avec la survenue de cas d'atteintes hépatiques graves, de type cytolytique aigu,

Le laboratoire revendique le maintien de son SMR faible.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci ██████████.

Sont experts Jean-Claude Daubert et François Gueyffier.

M. le P^r DAUBERT.- Ce n'est pas un vrai rapport que je vais vous présenter mais seulement quelques notes que j'avais rédigées lors de la discussion du générique NAFTILUX en décembre janvier dernier.

Naftidrofuryl n'a démontré d'efficacité clinique que dans une seule indication, le traitement symptomatique de la claudication intermittente dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Les preuves cliniques reposent sur neuf essais contrôlés de petite taille, anciens, publiés dans les années 90. Leur méta-analyse a montré une augmentation moyenne de 22 % de la distance de marche maximale ou limitée par la douleur versus placebo.

Pour un périmètre de marche basale de 200 m, cela correspond à une augmentation moyenne d'une cinquantaine de mètres. Aucun autre effet bénéfique observé ni sur l'histoire naturelle de l'artériopathie distale, en particulier le risque d'amputation, ni sur la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Au cours des 20 dernières années, le traitement médical de la claudication intermittente s'est orienté vers des approches non pharmacologiques contribuant par ailleurs à améliorer l'hygiène et le confort de vie des artériopathes, en l'occurrence l'entraînement à la marche.

De multiples essais cliniques (j'en ai regroupé 32 avec plus de 1800 patients au total) ont été réalisés. Ils ont fait l'objet de plusieurs analyses Cochrane. La dernière mise à jour en décembre 2017 montre un allongement moyen de 82 m pour la distance sans douleur et de 120 m pour la distance maximale parcourue et une amélioration significative des scores de qualité de vie.

Parmi ces études, sur l'entraînement à la marche, deux étaient comparatives, comparant l'entraînement à la marche et un vasodilatateur, dans une étude, la pentoxifylline et dans l'autre l'iloprost. Les effectifs étaient de trop petite taille pour pouvoir conclure. Le naftidrofuryl n'a jamais été comparé à l'entraînement à la marche. On ne sait pas s'il a un effet additif. Le jugement général, tel qu'estimé dans les guidelines les plus récentes, est le suivant : le bénéfice complémentaire de ces traitements de type vasodilatateurs en addition à l'entraînement à la marche et aux statines est inconnu.

Le traitement médical de référence de la claudication intermittente est aujourd'hui l'entraînement à la marche, recommandé par les guidelines européens et nord-américains. Il n'y a plus de place dans ces recommandations internationales pour les vasodilatateurs, quels qu'ils soient. Ce n'est pas tout à fait vrai. Les guidelines américains continuent à recommander les cilostazol avec un niveau d'évidence relativement élevé. Ce médicament n'est plus disponible en France depuis 2013.

Actuellement, le seul vasodilatateur encore présent sur le marché ou remboursable du moins est le PRAXILENE.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je n'ai pas grand-chose à ajouter. Simplement, pour rappel de la discussion, j'avais un peu plaidé sur un niveau de preuve pas inintéressant à partir d'une méta-analyse sur données individuelles et des études concordances et une estimation d'un

gain faible. Il y avait eu pas mal de discussions. Je me range volontiers à la conclusion générale que les choses ont changé. Aujourd'hui, on prend beaucoup mieux et beaucoup plus l'exercice physique comme outil thérapeutique, même si là aussi le niveau de preuve n'est pas absolu, mais c'est quand même très facilement satisfaisant. Du coup, je pense qu'effectivement, c'est un médicament qui n'a pas une place indiscutable, loin de là, dans la panoplie.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. L'important, c'est l'ampleur des effets observés après exercice seul par rapport aux effets observés après PRAXILENE. L'intérêt d'un effet cumulatif aurait pu être recherché, mais c'est compliqué et cela n'aurait sans doute pas été probant.

M. le P^r DAUBERT.- Cela n'a pas été fait.

M. LE PRÉSIDENT.- Le problème est réglé.

M^{me} le D^r GARNIER.- Je voulais faire une réflexion sans préjuger de ce qui va être voté, mais c'est un peu attendu. Je voudrais quand même signaler qu'il y a pas mal de patients, entre le princeps et les génériques, qui sont traités par cette molécule. Il aura un message clair à faire passer, notamment peut-être les orienter vers des programmes d'entraînement à la marche pour au moins leur proposer quelque chose. Ces patients ne vont peut-être pas comprendre. C'est souvent cela. On se heurte à une incompréhension de ce qui a été décidé « en haut », comme ils disent. Il faudra peut-être faire bien passer le message auprès des professionnels sur cet entraînement à la marche.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce sera redit dans l'avis. Et puis c'est le rôle du médecin. Les prescriptions sont faites par les médecins. Les changements de prescription sont expliqués par les médecins et la prise en charge d'une maladie est faite par le médecin.

Il est vrai que les patients n'aiment pas trop quand on supprime un traitement qui est souvent prescrit et represcrit, sans trop de preuves. Mais ils y sont attachés. C'est le rôle du médecin. C'est clair.

M. le P^r THIERRY.- L'avantage de l'exercice physique va au-delà du périmètre de marche. Le dossier de substitution d'un certain nombre de médicaments par l'exercice physique est plutôt une bonne idée.

M. LE PRÉSIDENT.- L'exercice physique a montré son efficacité dans beaucoup de pathologies, dont l'hypertension artérielle, le cancer, Alzheimer, le surpoids... Et pas seulement 10 000 pas par jour. C'est déjà pas mal. Si personne ne souhaite s'exprimer, nous pouvons passer au vote.

Le laboratoire demande un SMR faible, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : 18 voix (unanimité).

Je pense que nous pouvons adopter sur table, si vous êtes d'accord. C'est adopté.

