



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

14 décembre 2011

SERMION 10 mg, gélule

Boîte de 30 gélules (CIP : 335 638-7)

Boîte de 90 gélules (CIP : 337 257-0)

SERMION 5 mg, gélule

Boîte de 30 gélules (CIP : 337 390-2)

SERMION LYOC 10 mg, lyophilisat oral

Boîte de 30 lyophilisats (CIP : 332 621-6)

SERMION LYOC 5 mg, lyophilisat oral

Boîte de 30 lyophilisats (CIP : 317 064-2)

Laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE

DCI	Nicergoline
Code ATC (libellé)	C04AE02 (vasodilatateurs)
Conditions de Prescription et de Délivrance	Liste II
AMM (procédure)	SERMION 5 mg, gélule - 03/05/1988 SERMION 10 mg, gélule - 07/10/1992 SERMION LYOC 5 mg, lyophilisat oral - 03/05/1988 SERMION LYOC 10 mg, lyophilisat oral - 23/04/1990 (procédures nationales)
Motif de demande/d'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu suite à la saisine de la Commission de la transparence du 26 mai 2011 par la Direction Générale de la Santé et la Direction de la Sécurité Sociale.

01 Contexte

La Commission de la transparence a été saisie par la Direction Générale de la Santé et la Direction de la Sécurité Sociale en vertu des articles R.163-7 et R.163-19/6° du code de la sécurité sociale pour rendre un nouvel avis sur le Service Médical Rendu (SMR) par les spécialités s'étant vu reconnaître un SMR insuffisant lors de leur dernière évaluation ainsi que sur l'opportunité de leur radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

Les spécialités SERMION LYOC 5 mg et 10 mg ne sont plus commercialisées depuis 2008. Leur AMM a été abrogée le 22 novembre 2011.

02 Indications thérapeutiques (RCP)

- Traitement d'appoint 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 de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2).
N.B. : cette indication repose sur des études en faveur d'une amélioration du périmètre de marche.
- Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

03 Posologie

Cf. RCP

04 Rappel des évaluations précédentes par la Commission de la transparence

► Avis du 18 avril 2007 (Renouvellement d'inscription)

« Le service médical rendu par ces spécialités reste insuffisant dans les indications de l'A.M.M.

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.»

05 Analyse des données disponibles

05.1 Nouvelles données cliniques disponibles

Aucune nouvelle étude clinique publiée dans les indications de l'AMM n'a été fournie par le laboratoire.

Par ailleurs, les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

05.2 Nouvelles données de tolérance disponibles

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.

Aucune donnée n'est donc susceptible de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 18 avril 2007.

07 Réévaluation du Service Médical Rendu

Dans l'indication : « Traitement d'appoint 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) ».

Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

La définition du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (DIPSA) n'est pas consensuelle. De nosologie floue, le concept de DIPSA recouvre des situations cliniques très hétérogènes chez le sujet âgé, allant des conséquences du vieillissement « normal » aux symptômes d'une pathologie sous-jacente.

L'ancienne terminologie française de l'AMM « Déficit intellectuel pathologique du sujet âgé », et la terminologie actuelle de l'AMM « Déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé » sont rarement retrouvées dans la littérature.

Un déficit cognitif pathologique peut s'expliquer par une pathologie neurodégénérative (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, démences vasculaires, par exemple), par une cause iatrogène (psychotropes, antiparkinsoniens, ...) ou une autre cause organique (maladie métabolique).

Le concept de DIPSA recouvre des troubles cliniquement très hétérogènes chez le sujet âgé. L'hétérogénéité des troubles du DIPSA ne permet pas de conclure à une estimation de sa fréquence au sein de la population, si un tel syndrome existe.

La plainte mnésique n'est pas prédictive d'une maladie et la valeur prédictive péjorative de la seule plainte mnésique est controversée.

Un autre concept est celui du MCI « Mild Cognitive Impairment ». L'idée sous-jacente est d'identifier les sujets ayant un risque d'évoluer vers une démence. Les sujets répondant à ces critères de MCI présentent :

- Une plainte de mémoire du patient ou de l'entourage ;
- Un trouble mnésique objectivé par les tests ;
- Pas de modification des activités quotidiennes ;
- Pas d'atteinte des autres fonctions cognitives ;
- Absence de syndrome démentiel ;

Certains sujets ayant un trouble mnésique objectivé par des tests, mais sans atteinte des autres fonctions cognitives, sans modification de leurs activités quotidiennes et sans syndrome démentiel, auraient un risque augmenté d'évoluer vers une démence.

Ce concept de MCI est aujourd'hui une entité à part entière, différente du concept de DIPSA. Aussi, les spécialités ayant une indication dans le DIPSA ne peuvent être, par analogie, considérées comme étant indiquées dans le MCI.

Selon les indications actuelles de l'A.M.M., les démences (maladie d'Alzheimer, démences vasculaires et autres démences) sont exclues du champ des indications.

Si le déficit cognitif s'avère être la conséquence d'une maladie sous-jacente, neurodégénérative (Alzheimer, Parkinson,...) ou autre (vasculaire, métabolique, iatrogène,...), il est essentiel de la diagnostiquer rapidement, de manière à mettre en œuvre une prise en charge spécifique.

Le DIPSA apparaît aujourd'hui comme un concept flou, dont il est difficile de mesurer l'impact éventuel sur la qualité de vie des patients.

Rapport efficacité/effets indésirables

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

Il n'y a pas de nouvelle donnée qui permet d'évaluer la quantité d'effet attendue.

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

Les effets indésirables sont :

- troubles digestifs mineurs (épigastralgies discrètes ou douleurs à type de crampe) ;
- bouffées vasomotrices et/ou vertiges, surtout en orthostatisme ;
- très rares cas d'atteintes pleuropulmonaires lors de traitements au long cours : pneumopathie interstitielle isolée ou associée à une atteinte pleurale, atteinte pleurale isolée, pneumopathie fibrosante.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la nicergoline dans cette indication est mal établi.

Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge des patients doit débuter par l'établissement d'un diagnostic spécialisé visant à distinguer un déclin des fonctions cognitives et neuro-sensorielles lié au vieillissement d'une démence ou d'un trouble isolé de la mémoire. Il convient de repérer et de traiter toute pathologie pouvant être à l'origine de ces troubles, par exemple une cause iatrogène (notamment la prescription de psychotropes, fréquente dans cette classe d'âge), un épisode dépressif ou une maladie neurologique.

Un des objectifs du traitement est de limiter, voire de retarder la perte d'autonomie. Il est primordial de porter une attention particulière aux conditions sociales dans lesquelles la personne âgée vit et affronte son handicap.

La rééducation cognitive incluant des exercices de stimulation de la mémoire peut être utile dans la prise en charge des troubles de la mémoire.

Les troubles sensoriels relèvent de la rééducation, d'appareillages (dont des prothèses), voire de la chirurgie.

Le DIPSA apparaît comme un concept hétérogène dont la prise en charge est variable selon la cause.

L'intérêt de La nicergoline (efficacité, taille de l'effet) n'est pas établi.

La nicergoline n'a pas démontré sa capacité à améliorer l'autonomie de vie des personnes âgées, ni à réduire la morbi-mortalité de ces patients.

Il n'a pas été trouvé de recommandation (européenne ou internationale) préconisant la prescription de la nicergoline dans cette prise en charge.

La nicergoline n'a pas de place dans la prise en charge de ces affections.

Intérêt en termes de santé publique

L'un des objectifs de santé publique chez les personnes âgées est la réduction des prescriptions inadaptées ou inappropriées pour lutter contre les événements iatrogènes. La non-prescription d'un médicament dont l'efficacité est mal établie dans cette indication peut y participer.

Compte tenu d'une efficacité symptomatique mal établie, de l'absence de preuve d'efficacité en termes de morbidité ou d'autonomie, la nicergoline ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

Conclusion dans cette indication

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

Dans l'indication : « Traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2) ».

Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères à destination des membres inférieurs, qui entraîne une perte de charge hémodynamique, avec ou sans traduction clinique, et dont le meilleur témoin est la chute de l'index de pression systolique (IPS).

On distingue plusieurs stades fonctionnels de l'AOMI (classification de Leriche et Fontaine) :

- stade I (asymptomatique),
- stade II (ischémie d'effort responsable d'une claudication intermittente),
- stade III (ischémie permanente responsable de douleurs du décubitus),
- stade IV (troubles trophiques : ulcérations et/ou nécroses tissulaires).

Les spécialités étudiées ne sont indiquées que dans l'AOMI au stade II.

La claudication intermittente traduit l'inadéquation des besoins des muscles impliqués dans l'exercice au débit artériel disponible pour ces muscles. L'AOMI au stade II est une manifestation de la maladie athéromateuse à prédominance masculine, plus fréquente chez le sujet âgé (prévalence située, selon les auteurs, entre 2 et 6 % des hommes de plus de 60 ans et chez 2% des femmes). Cette prévalence augmente avec l'âge. Seuls 5% des patients présentent une claudication intermittente.

L'AOMI au stade II peut avoir des conséquences fonctionnelles graves (handicap, amputation, perte d'autonomie) et altérer la qualité de vie.

L'AOMI au stade II n'engage pas en elle-même immédiatement le pronostic vital mais est associée à un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaires en raison d'atteintes athéromateuses coronaires et cérébrales concomitantes.

L'incidence des complications systémiques augmente avec la sévérité de l'AOMI, mais chez le patient asymptomatique, la mortalité cardiovasculaire est déjà de 2% par an, l'incidence annuelle de l'infarctus du myocarde est de 3% par an et celle des AVC de 1 à 2% par an. La présence de facteurs de risques athéromateux tels que le tabagisme, le diabète, les dyslipidémies, l'hypertension influe sur la progression de l'AOMI.

L'évolution de l'AOMI au stade II est, dans la grande majorité des cas, favorable. À 5 ans, 50 à 75 % des patients claudicants sont stables, voire améliorés du fait du développement

d'une circulation collatérale. 25 % environ des claudicants s'aggravent, essentiellement au cours de la première année suivant le diagnostic (7-9 %). Le pourcentage de patients nécessitant une revascularisation va de 3 à 22 % selon les séries et les populations étudiées.

Le risque de progression vers l'ischémie nécessitant des amputations est d'environ 2% par an.

Rapport efficacité/effets indésirables

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

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

Malgré la durée de commercialisation de ces spécialités, aucun élément ne permet de documenter son efficacité en pratique réelle.

Il n'existe pas de données permettant de comparer directement l'effet symptomatique de la nicergoline 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 sur la morbidité ou la mortalité des patients atteints d'AOMI au stade II.

Pour juger de l'intérêt thérapeutique des résultats cliniques, 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 CHMP) 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.

Les effets indésirables sont :

- troubles digestifs mineurs (épigastralgies discrètes ou douleurs à type de crampe) ;
- bouffées vasomotrices et/ou vertiges, surtout en orthostatisme ;
- très rares cas d'atteintes pleuropulmonaires lors de traitements au long cours : pneumopathie interstitielle isolée ou associée à une atteinte pleurale, atteinte pleurale isolée, pneumopathie fibrosante.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la nicergoline est mal établi.

Place dans la stratégie thérapeutique

Le patient claudicant a un risque cardio-vasculaire élevé.

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI au stade de claudication intermittente (ischémie d'effort, à la mise en charge, se manifestant aux membres inférieurs par une claudication pure sans symptômes au repos) a deux objectifs :

- l'identification et le traitement des facteurs de risque cardio-vasculaire associés (tabagisme, diabète, hypertension, dyslipidémies ...) pour ralentir la progression de l'athérosclérose et prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires graves, voire mortels (accidents vasculaires cérébraux et infarctus du myocarde) qui grèvent lourdement le pronostic du claudicant et représente la mesure la plus importante.
- l'amélioration fonctionnelle de la claudication et de la qualité de vie qui en résulte.

Prise en charge systémique (prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires):

La prise en charge de ces patients artéritiques repose sur une prise en charge globale associant :

1/ Prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires associés :

- le tabagisme (sevrage tabagique),
- la surcharge pondérale (valeur cible IMC < 25 kg/m²),
- le diabète (valeur cible HbA1C < 6,5%) ,
- les dyslipidémies,
- l'hypertension artérielle.

2/ Activité physique :

L'entraînement à la marche augmente le périmètre de marche (en moyenne 150%) améliore et la qualité de vie. Il permet d'améliorer le périmètre de marche. Cette activité doit être pratiquée quotidiennement pendant au moins 30 minutes et doit être proposée à chaque fois que possible.

3/ Prévention des complications cardiovasculaires :

Les patients atteints d'AOMI sont à haut risque cardiovasculaire et nécessitent une prise en charge au long cours associant les trois types de traitement suivants :

- un antiagrégant : aspirine à faible dose (75 à 160 mg/j) qui permet de réduire la mortalité chez ces patients ou clopidogrel (75 mg/j)
- une statine (valeur cible LDL < 1g/l, équivalent de la prévention secondaire).
- un IEC, en augmentant progressivement les doses sous surveillance de la pression artérielle et de la créatininémie (démonstré avec le ramipril à 10 mg /j qui permet de réduire la mortalité chez les patients présentant une artériopathie des membres inférieurs) ou un bêta-bloquant.

Prise en charge symptomatique : les traitements chirurgicaux et médicamenteux :

1/ Revascularisation endovasculaire ou chirurgicale :

En cas de handicap sévère, lorsqu'un programme d'entraînement à la marche n'est pas possible ou en cas d'absence de réponse à l'exercice physique après 3 mois, ou en cas de perturbations importantes des activités quotidiennes, se pose la question d'un geste de revascularisation. L'indication de revascularisation peut être posée plus précocement en cas de lésions sévères menaçantes sans possibilité de développement d'une collatéralité.

2/ Les vasodilatateurs

L'objectif du traitement médicamenteux de la claudication intermittente est de réduire la gêne fonctionnelle et donc d'améliorer la qualité de vie, notamment par une augmentation de la distance de marche.

Selon les recommandations de la HAS, il n'existe pas d'étude ayant montré un effet positif

des vasodilatateurs sur les complications systémiques de la maladie, ni sur la prévention à long terme de la dégradation artérielle du membre et le risque d'amputation.

Pour information :

Le cilostazol (sans AMM en France) permet d'améliorer de 35 à 109% le périmètre de marche et d'améliorer les symptômes.

Selon les recommandations de la HAS, le cilostazol est significativement supérieur ($p < 0,001$) au placebo sur des critères intermédiaires seulement (pour le critère distance de marche avec un effet-taille de l'amélioration qui va jusqu'à 2,15 après 3 mois de traitement) mais n'est pas statistiquement différente du placebo pour la distance de gêne.

Le cilostazol est recommandé par les recommandations américaines (ACC/AHA 2006).

3/ Les statines :

Parmi les hypolipémiants, seules les statines ont montré un effet bénéfique dans l'artériopathie des membres inférieurs. La simvastatine et l'atorvastatine ont été les deux molécules les plus étudiées. À côté de leur effet bénéfique systémique sur les événements cardio-vasculaires et la mortalité, toutes deux ont démontré, à un an, un effet bénéfique sur la gêne fonctionnelle des membres inférieurs. Ces molécules sont actuellement sous-utilisées chez les patients atteints d'AOMI.

Certaines études suggèrent un effet des statines, qu'il reste à confirmer, sur la distance de marche.

Intérêt en termes de santé publique

Si l'AOMI est potentiellement grave, la nicergoline ne traite pas les formes graves de la maladie. Les données fournies ne permettent pas de juger de l'importance du handicap des patients chez lesquels le médicament permet d'améliorer la distance de marche sans douleur.

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

La quantité d'effet observée du médicament est mal établie et de pertinence clinique discutable.

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

Conclusion dans cette indication

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

Dans l'indication : « Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire »

Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les baisses d'acuité et les troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire peuvent entraîner un handicap important. Ils peuvent parfois conduire à une dégradation marquée de la qualité de vie.

Rapport efficacité/effets indésirables

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

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

Les effets indésirables sont :

- troubles digestifs mineurs (épigastralgies discrètes ou douleurs à type de crampe) ;
- bouffées vasomotrices et/ou vertiges, surtout en orthostatisme ;
- très rares cas d'atteintes pleuropulmonaires lors de traitements au long cours : pneumopathie interstitielle isolée ou associée à une atteinte pleurale, atteinte pleurale isolée, pneumopathie fibrosante.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la nicergoline dans cette indication est mal établi.

Place dans la stratégie thérapeutique

Ces symptômes sont rencontrés à l'occasion d'affections variées.

Les stratégies thérapeutiques de prise en charge de la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) et du glaucome à pression normale ne sont pas abordées dans cet avis, dans la mesure où ces spécialités ne possèdent pas ces indications.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de la nicergoline dans les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

Compte tenu des données disponibles et de l'absence de recommandation préconisant l'emploi de la nicergoline dans l'ensemble de ces affections, la place de la nicergoline dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité mal établie ;
 - de l'incapacité de la nicergoline à apporter une réponse au besoin thérapeutique des baisses d'acuité et troubles du champ visuel ;
 - d'une place mal établie dans la stratégie thérapeutique,
- ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

Conclusion dans cette indication

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

Conclusion

Le service médical rendu par SERMION reste insuffisant dans les indications de l'AMM.

08 **Recommandations de la Commission**

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés aux collectivités dans les indications de l'AMM.

Avis favorable à la radiation des listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés aux collectivités dans les indications de l'AMM.

Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de santé : <http://www.has-sante.fr>