



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Avis
2 novembre 2011

HYDERGINE 1 mg/ml, solution buvable en gouttes

Flacon de 50 ml avec mesurette graduée (CIP : 305 122-2)

HYDERGINE 4,5 mg DOSE QUOTIDIENNE UNIQUE, comprimé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 325 280-2)

Laboratoire SIGMA TAU FRANCE

DCI	dihydroergotoxine (mésilate de)
Code ATC (libellé)	C04AE01 (vasodilatateur)
Conditions de Prescription et de Délivrance	Liste II
AMM (procédure)	HYDERGINE 1 mg/ml, solution buvable en gouttes : 3 mai 1988 HYDERGINE 4,5 mg DOSE QUOTIDIENNE UNIQUE, comprimé : 29 décembre 1981 (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 R163-19/6° 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.

02 Indications thérapeutiques (RCP)

HYDERGINE 1 mg/ml, solution buvable en gouttes :

« 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).

Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.»

HYDERGINE 4,5 mg comprimé :

« 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). »

03 Posologie

Cf. RCP

04 Rappel des évaluations précédentes par la Commission de la transparence

► **Avis du 5 décembre 2007 (renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux)**

« Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans l'ensemble des indications de l'AMM. »

05 Analyse des données disponibles

05.1 Nouvelles données cliniques/d'efficacité disponibles

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique.

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 a fourni le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) disponible couvrant la période du 1^{er} mai 2006 au 30 avril 2009. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont concerné le système nerveux central (54 cas sur un total de 229).

Les rubriques « effets indésirables » et « mises en garde et précautions d'emploi » du RCP ont été modifiées le 10 septembre 2008. Il a notamment été ajouté les effets indésirables suivants : hypotension orthostatique, fibrose rétropéritonéale et congestion nasale.

Ces effets indésirables récemment notifiés modifient donc l'appréciation de la tolérance de ces spécialités.

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 5 décembre 2007.

06 Réévaluation du Service Médical Rendu

06.1 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) » pour HYDERGINE 1 mg/ml, solution buvable en gouttes et HYDERGINE 4,5 mg comprimé

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 l'indication actuelle de l'AMM, 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. L'efficacité de ces spécialités n'apparaît pas établie, dans une population de patients dont la pathologie est un concept flou et mal établi.

Concernant les effets indésirables, il existe une possibilité de nausées, vomissements, surtout en cas de prise à jeun.
Une congestion nasale est occasionnellement signalée.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités 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 ces spécialités (efficacité, taille de l'effet) n'est pas établi.

Ces spécialités n'ont pas démontré leur 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 ces spécialités dans cette prise en charge.

Ces spécialités n'ont 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, 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.

06.2 Dans l'indication « Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire » pour HYDERGINE 1 mg/ml, solution buvable en gouttes

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

Concernant les effets indésirables, il existe une possibilité de nausées, vomissements, surtout en cas de prise à jeun.

Une congestion nasale est occasionnellement signalée.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité 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 cette spécialité ne possède pas ces indications.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de cette spécialité 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 cette spécialité dans l'ensemble de ces affections, la place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée.

Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité mal établie ;
 - de l'incapacité de cette spécialité 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,
- cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

Conclusion dans cette indication

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

Conclusion

Le service médical rendu par HYDERGINE en comprimé et en solution buvable reste insuffisant dans les indications de l'AMM.

07 **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>