



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 novembre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 21 février 2007 (JO du 27 juin 2007)

NOOTROPYL 1200 mg, solution buvable en ampoule

Boîte de 30 (CIP : 331 441-4)

NOOTROPYL 20 %, solution buvable

Flacon de 125 ml avec mesurette graduée (CIP: 320 955-1)

NOOTROPYL 800 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 45 (CIP : 326 637-1)

Boîte de 90 (CIP : 326 861-9)

NOOTROPYL 3g/15 ml, solution injectable en ampoule

Boîte de 4 (CIP : 346 479-2)

Laboratoire UCB PHARMA SA

DCI	Piracétam
Code ATC (libellé)	N06BX03 (nootropes)
Conditions de Prescription et de Délivrance	Liste II
AMM (procédure)	NOOTROPYL 20 %, solution buvable : 05 avril 1977 NOOTROPYL 800 mg, comprimé pelliculé : 31 août 1983 NOOTROPYL 1200 mg, solution buvable en ampoule : 06 mai 1988 (procédures nationales) NOOTROPYL 3g/15 ml, solution injectable : 27 juillet 1998
Motif de demande/d'examen	<ul style="list-style-type: none">- Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux- 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- Réévaluation du Service Médical Rendu suite à la saisine de la Commission de la transparence du 16 juin 2011 par la Direction de la Sécurité Sociale en vertu de l'article R 163-19/6° du code 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.

La Commission de la transparence a également été saisie par la Direction de la Sécurité Sociale pour rendre un nouvel avis sur le Service Médical Rendu (SMR) par les spécialités dont le taux de participation de l'assuré a été modifié sur la base d'un SMR faible apprécié par la Commission de la transparence avant le 5 janvier 2010 (décret n°2010-6 du 5 janvier 2010¹).

Un dossier de demande de renouvellement d'inscription a été fourni par le laboratoire.

02 Indications thérapeutiques (RCP)

« Chez l'adulte

- 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) ;
- amélioration symptomatique des vertiges,
- myoclonies d'origine corticale (solution buvable à 20% seulement. La forme injectable a cette indication).

Chez l'enfant de plus de 30 kg (soit à partir d'environ 9 ans)

- traitement d'appoint de la dyslexie. »

03 Posologie

Cf. RCP

04 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2011) NOOTROPYL a fait l'objet de 133 000 prescriptions, dont 100 000 pour la forme NOOTROPYL 800 mg comprimé. Cette forme est prescrite dans les « étourdissements et éblouissements » dans 16% des cas et dans les « affections somatiques et dysfonctionnements cérébraux » dans 13% des cas. La posologie moyenne de NOOTROPYL 800 mg est de 2,7 comprimé par jour, ce qui est conforme à l'AMM.

¹ http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100106&numTexte=23&pageDebut=00338&pageFin=00338

Le faible nombre de prescriptions des autres formes ne permet pas l'analyse qualitative des données.

05 Rappel des évaluations précédentes par la Commission de la transparence

► Avis du 5 juillet 2006 (réévaluation du service médical rendu)

« Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans l'ensemble des indications de l'AMM à l'exception de l'indication « myoclonies d'origine corticale » pour laquelle le service médical rendu par NOOTROPYL 20%, solution buvable est faible compte-tenu de l'absence de traitement de référence. »

06 Analyse des données disponibles

06.1 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.

06.2 Nouvelles données de tolérance disponibles

► Le laboratoire a fourni des données de tolérance actualisées (PSUR couvrant la période du 1^{er} mai 2006 au 15 mars 2011). Durant cette période, 83 cas d'effet indésirable dont 30 graves ont été signalés. Les effets indésirables ont surtout été des troubles gastro-intestinaux ou du système nerveux central. Les rubriques « effets indésirables » et « mises en garde et précautions d'emploi » du RCP n'ont pas été modifiées au cours des 5 dernières années.

► Ces effets indésirables ont été pris en compte mais le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 5 juillet 2006.

07 Réévaluation du Service Médical Rendu

Dans l'indication : « 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) ».

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 Nootropyl n'apparaît pas établie, dans une population de patients dont la pathologie est un concept flou et mal établi.

Selon le RCP, les effets indésirables sont :

- Nervosité, agitation, instabilité, troubles du sommeil,
- troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, gastralgies.
- En raison de la présence de jaune orangé S (E110), risque de réactions allergiques (forme 400mg gélules).
- En raison de la présence de glycérol, risque de troubles digestifs et de diarrhée. (solution buvable).

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

Nootropyl 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 Nootropyl dans cette prise en charge.

Nootropyl 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, Nootropyl 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 : « Amélioration symptomatique des vertiges ».

Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Le vertige est une sensation désagréable de mouvement des objets environnants par rapport à soi-même ou de soi-même par rapport aux objets. C'est un symptôme et non une pathologie.

Les acouphènes (bourdonnement, sifflement, tintement, etc...) sont des sensations auditives ne résultant pas d'une excitation extérieure de l'oreille. Elles peuvent être unilatérales ou bilatérales, et leur prévalence est équivalente chez l'homme et la femme. Les acouphènes surviennent plus souvent entre 40 et 70 ans.

Les syndromes vertigineux et/ou acouphènes et les baisses d'acuité auditive n'entraînent, en règle générale, ni complications graves, ni handicap, mais peuvent, par leur caractère persistant, entraîner une dégradation parfois marquée de la qualité de vie.

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.

Selon le RCP, les effets indésirables sont :

- Nervosité, agitation, instabilité, troubles du sommeil,
- troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, gastralgies.
- En raison de la présence de jaune orangé S (E110), risque de réactions allergiques (forme 400mg gélules) .
- En raison de la présence de glycérol, risque de troubles digestifs et de diarrhée. (solution buvable).

Le rapport efficacité/effets indésirables du piracétam est mal établi.

Place dans la stratégie thérapeutique

Les médicaments anti vertigineux ont une action symptomatique.

Dans les épisodes aigus, le traitement médicamenteux repose sur l'acétyl-leucine par voie intraveineuse. Si le vertige est lié à un hydrops labyrinthique (vertige de Ménière), un diurétique est utilisable.

Dans les vertiges itératifs, en 1ère intention, le traitement médicamenteux peut faire appel aux médicaments anti vertigineux à base d'acétyl-leucine, de bétahistine et de méclozine.

La flunarizine, du fait de ses effets indésirables, peut éventuellement être utilisée en deuxième intention.

La kinésithérapie avec exercices vestibulaires permet la prise en charge de certains vertiges. La rééducation vestibulaire est indiquée précocement en cas de syndrome vestibulaire déficitaire aigu unilatéral. En dehors de ces cas et au-delà de 2 mois, en fonction de l'évolution et de l'efficacité du traitement médical, une rééducation vestibulaire peut être un adjuvant utile au traitement médical.

La place du piracétam dans le traitement des vertiges n'est pas établie.

Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité mal établie ;
- du fait qu'elles ne répondent pas au besoin thérapeutique dans les vertiges, les acouphènes et les baisses d'acuité auditive ;
- 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.

Dans l'indication : « Traitement d'appoint de la dyslexie ».

Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Selon la Fédération mondiale de neurologie, la dyslexie peut se définir comme un trouble caractérisé par des difficultés dans l'apprentissage de la lecture en dépit d'un enseignement habituel, d'une intelligence suffisante et d'un contexte socio-culturel normal.

Cette incapacité cognitive semble constitutionnelle ou lié à un trouble du développement psychologique.

Selon l'OMS, ces troubles concernent 8 à 10% des enfants qui fréquentent les classes ordinaires et touchent plus particulièrement les garçons que les filles.

La dyslexie est une affection pouvant entraîner un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. La dyslexie est une cause d'échec scolaire.

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.

Selon le RCP, les effets indésirables sont :

- Nervosité, agitation, instabilité, troubles du sommeil,
- troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, gastralgies.
- En raison de la présence de jaune orangé S (E110), risque de réactions allergiques (forme 400mg gélules) .
- En raison de la présence de glycérol, risque de troubles digestifs et de diarrhée. (solution buvable).

Le rapport efficacité/effets indésirables du piracétam dans cette indication est mal établi.

Place dans la stratégie thérapeutique

Selon l'OMS, après avoir éliminé une cause organique (déficit auditif, troubles visuels) et/ou un trouble du comportement, l'éducation spécialisée semble être la seule mesure thérapeutique à envisager dans la prise en charge des troubles dyslexiques. Il n'est pas fait

référence au traitement médicamenteux.

Le traitement de ces troubles de l'enfance et de l'adolescence impose de poursuivre les soins pendant une longue période et d'établir des liens entre différentes structures : hôpitaux, services ambulatoires, familles et écoles.

On peut recourir à une aide psychologique individuelle ou en groupe, ou à une psychothérapie.

Différentes techniques sont utilisées : entretiens individuels centrés sur la lecture et la rééducation orthophonique, particulièrement en France.

La prise en charge des patients dyslexiques ne relève pas d'un traitement médicamenteux.

En l'absence de consensus reconnu, le piracétam n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des enfants dyslexiques.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi ;
 - de leur absence de place 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.

Dans l'indication : « Myoclonies d'origine corticale ». (NOOTOPYL 20% forme solution buvable en flacon et NOOTROPYL 3g/15ml forme injectable)

Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les myoclonies désignent des mouvements brefs involontaires, dus à la contraction d'un ou de plusieurs muscles.

Ces myoclonies peuvent survenir chez des sujets sains, des sujets épileptiques ou être symptomatiques de pathologies très variées : encéphalopathies, maladies dégénératives, intoxications, etc.

La majorité des myoclonies corticales est considérée comme d'origine épileptique.

Rapport efficacité/effets indésirables

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

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

Une dose de 20 g/j ou plus peuvent être nécessaire, les conditionnements commercialisés ne sont pas adaptés au traitement des myoclonies.

Selon le RCP, les effets indésirables sont :

- Nervosité, agitation, instabilité, troubles du sommeil,
- troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, gastralgies.
- En raison de la présence de jaune orangé S (E110), risque de réactions allergiques (forme 400mg gélules) .

- En raison de la présence de glycérol, risque de troubles digestifs et de diarrhée. (solution buvable).

Le rapport efficacité/effets indésirables du piracétam, solution buvable, dans le traitement des myoclonies d'origine corticale est faible.

Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des myoclonies est empirique. Pour la plupart des myoclonies, un traitement médicamenteux n'est pas nécessaire dans la mesure où un traitement étiologique suffit à corriger les symptômes.

Si un traitement médicamenteux est nécessaire, une monothérapie est prescrite. En cas d'inefficacité, plusieurs traitements peuvent être associés. Les médicaments utilisés dans le traitement des myoclonies d'origine corticale, notamment d'origine épileptique, sont certains antiépileptiques (valproate de sodium, clonazépam dans les formes sévères).

Le piracétam a une place limitée dans la prise en charge des myoclonies. Il est utilisé le plus souvent en association. Sa prescription ne devrait être envisagée qu'après un avis spécialisé.

Compte tenu des posologies importantes utilisées (jusqu'à 24 g/jour selon l'A.M.M.), le conditionnement des spécialités à base de piracétam n'est pas actuellement adapté à cette indication.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité mal établie ;
- d'une place limitée à certains patients dans la stratégie thérapeutique, cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

La Commission souhaite que la prescription de cette spécialité à base de piracétam soit réalisée par des neurologues spécialisés dans la prise en charge de ces affections rares, dont la stratégie thérapeutique est empirique et mal définie.

NB : la prescription de cette spécialité à base de piracétam dans cette indication représente une part marginale de l'ensemble des prescriptions (au maximum de l'ordre de quelques pourcents).

Conclusion dans cette indication

Le service médical rendu de cette spécialité **reste faible** dans cette indication.

Conclusion

Le service médical rendu par NOOTROPYL en comprimé, en solution buvable en ampoule reste insuffisant dans les indications de l'AMM.

Le service médical rendu par NOOTROPYL 20 %, solution buvable et 3g/15ml en solution injectable reste insuffisant dans les indications de l'AMM sauf dans l'indication « myoclonies d'origine corticale » pour laquelle le service médical rendu reste faible.

08 Recommandations de la Commission

NOOTROPYL comprimé, solution buvable en ampoule

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.

NOOTROPYL 20 %, solution buvable

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 excepté dans l'indication « myoclonies d'origine corticale ».

Avis favorable à la radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés aux collectivités dans les indications de l'AMM excepté dans l'indication « myoclonies d'origine corticale ».

NOOTROPYL solution injectable

Avis favorable au maintien de l'inscription sur les listes des médicaments agréés aux collectivités dans l'indication de l'AMM : « myoclonies d'origine corticale ».

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