



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Avis

7 décembre 2011

**Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 2 novembre
a fait l'objet d'observations du laboratoire examinées le 7 décembre**

Examen du dossier des spécialités TANAKAN inscrites pour une durée de 5 ans à compter
du 27 mai 2006 (JO du 3 octobre 2007)

GINKOGINK, solution buvable

Flacon de 30 ml (CIP : 328 457-0)

GINKOGINK 40 mg/ml, solution buvable en flacon pressurisé

Flacon de 90 ml (CIP : 328 459-3)

TANAKAN 40 mg comprimé enrobé

Boîte de 30 (CIP : 329 904-0)

Boîte de 90 (CIP : 329 906-3)

Boîte de 500 (CIP : 557 493-5)

TANAKAN 40 mg/ml solution buvable

Flacon de 30 ml (CIP : 316 324-0)

Flacon de 90 ml (CIP : 330 279-9)

TRAMISAL, solution buvable

Flacon de 30 ml (CIP : 328 779-8)

Laboratoire IPSEN PHARMA

DCI Extrait de Gingko biloba standardisé (EGb 761)

Code ATC (libellé) N06DX01 (nootropes)

**Conditions de
Prescription et de
Délivrance** Non listé

AMM (procédure) GINKOGINK 40 mg/ml, solution buvable : 13 janvier 1986
GINKOGINK 40 mg/ml, solution buvable en flacon pressurisé : 22 mai 1989
TANAKAN 40 mg, comprimé enrobé : 28 juin 1990
TANAKAN 40 mg/ml, solution buvable : 5 février 1990
TRAMISAL, solution buvable : 6 mai 1986
(procédures nationales)

Motif de demande/d'examen **Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités
remboursables aux assurés sociaux (uniquement pour les
spécialités TANAKAN)**

**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.

Le laboratoire a également déposé une demande conjointe de demande de renouvellement d'inscription sur la liste des médicaments remboursables pour les spécialités TANAKAN.

02 Indications thérapeutiques (RCP)

TANAKAN (comprimés et solution buvable) et TRAMISAL solution buvable :

- « - 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 symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2).
NB : cette indication repose sur des essais cliniques en double aveugle par rapport à un placebo qui montrent une augmentation du périmètre de marche d'au moins 50% chez 50 à 60% des malades traités contre 20 à 40% des malades suivant uniquement des règles hygiéno-diététiques.
- Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.
- Traitement d'appoint des baisses d'acuité auditive et de certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes présumés d'origine vasculaire.
- Amélioration du phénomène de Raynaud. »

GINKOGINK, solution buvable :

« 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). »

GINKOGINK 40 mg/1 ml, solution buvable en flacon pressurisé

- «- 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 symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II).
N.B. : Cette indication repose sur des essais cliniques en double aveugle par rapport à un placebo qui montrent une augmentation du périmètre de marche d'au moins 50 pour cent chez 50 à 60 pour cent des malades traités, contre 20 à 40 pour cent des malades suivant uniquement des règles hygiéno-diététiques.
- Traitement d'appoint des baisses d'acuité auditives et certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes présumés d'origine vasculaire.
- Amélioration du phénomène de Raynaud. »

03 Posologie

Cf. RCP

04 Données de prescription et/ou d'utilisation

04.1 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2011) TANAKAN a fait l'objet de 1 179 000 prescriptions, essentiellement sous la forme comprimé qui représente 1 084 000 prescriptions. GINKOGINK a fait l'objet de 20 000 prescriptions. TRAMISAL est trop peu prescrit pour figurer dans les panels de prescription.

TANAKAN est prescrit dans des affections cérébrales dans environ 30% des cas et dans des affections neurosensorielles dans environ 20% des cas. Le faible nombre de prescription de GINKOGINK ne permet pas l'analyse qualitative des données.

05 Rappel des évaluations précédentes par la Commission de la transparence

► Avis du 8 novembre 2006 (renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.)

« Les données fournies par le laboratoire ont été versées lors de la réévaluation du service médical rendu des mêmes spécialités effectuée en 2006. Lors de cette réévaluation, la Commission de la Transparence a attribué un SMR insuffisant à ces spécialités (avis du 5 juillet 2006).

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

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

06 Analyse des données disponibles

06.1 Nouvelles données cliniques disponibles

Le laboratoire a fourni les données issues de l'étude GuidAge. Cette étude, non publiée, a évalué l'efficacité du Gingko biloba dans la prévention de la survenue d'une démence de type Alzheimer chez des patients ayant des troubles mnésiques. Cette étude a été réalisée hors de l'indication thérapeutique actuelle et à une posologie double de celle recommandée par l'AMM. Elle n'a pas permis de démontrer un effet clinique dans cette situation.

Les résultats d'une autre étude (GEM¹) dans la prévention de la démence ont été fournis.

¹ De Kosky ST et al. Gingko biloba for prevention of dementia: a randomised controlled trial. JAMA 2008;300:2253-2262

Ces études ont été réalisées hors du champ de l'AMM; elles ne peuvent donc pas être prises en compte par la Commission de la Transparence.

Deux études épidémiologiques (EPIDOS² et PAQUID³) ont été déposées. L'étude EPIDOS avait pour objectif d'évaluer le lien éventuel entre la consommation de vasodilatateurs et la survenue de démence de type Alzheimer. La cohorte PAQUID a évalué le risque de décès en fonction de l'existence ou non d'un déficit cognitif. Les résultats de ces études épidémiologiques ne permettent de quantifier une éventuelle quantité d'effet du Gingko biloba dans les indications de l'AMM.

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques dans les autres affections visées par ces spécialités.

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

06.2 Nouvelles données de tolérance disponibles

► Sur la période comprise entre le 24 janvier 1974 (première commercialisation) et le 30 juin 2010, 946 événements indésirables ont été rapportés au laboratoire. Ils concernent principalement des affections cutanées (prurit, rash, urticaire), des troubles du système nerveux (céphalées, vertiges) et des troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, nausée, douleurs abdominales).

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié depuis la dernière évaluation en 2006.

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 8 novembre 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

² Andrieu S et al. Association of Alzheimer's disease onset with Gingko biloba and other symptomatic cognitive treatments in a population of women aged 75 years and older from the EPIDOS study. *Gerontol A Biol Sci Med* 2003;58(4):372-377

³ Dartigues JF et al. Vasodilators and nootropics as predictors of dementia in the PAQUID cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2007Mar;55(3):395-9

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

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

L'administration du Ginkgo biloba ne semble pas entraîner d'effets indésirables graves ou fréquents.

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

Le Ginkgo biloba 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 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 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.

Dans l'indication : Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade II)

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.

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 ces spécialités n'apparaît pas établie

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 du Ginkgo biloba à celui d'autres vasoactifs ou à celui des antalgiques.

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

L'administration du Ginkgo biloba ne semble pas entraîner d'effets indésirables graves ou fréquents.

Le rapport efficacité/effets indésirables de Ginkgo biloba 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<25kg/m²),
- le diabète (valeur cible HbA1C < 6,5%),
- les dyslipidémies,
- l'hypertension artérielle.

2/ L'activité physique :

L'entraînement à la marche augmente le périmètre de marche d'en moyenne 150% et améliore la qualité de vie. 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.

L'efficacité du Ginkgo biloba n'a pas été clairement démontrée dans la prise en charge de l'AOMI.

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 de santé publique

Si l'AOMI est potentiellement grave, le Ginkgo biloba ne traite pas les formes graves de la maladie. Le Ginkgo biloba ne prévient pas les accidents ischémiques et n'a pas montré d'impact sur la morbidité ni sur la mortalité.

La quantité d'effet du médicament est mal établie.

En l'état actuel des connaissances, le Ginkgo biloba 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.

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 ces spécialités n'apparaît pas établie.

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

L'administration du Ginkgo biloba ne semble pas entraîner d'effets indésirables graves ou fréquents.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités 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 ces spécialités 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 ces spécialités dans l'ensemble de ces affections, la place de ces spécialités 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 ces spécialités 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.

Baisses d'acuité auditive et certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes présumés d'origine vasculaire

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.

Compte tenu des données cliniques actuellement disponibles, l'efficacité de ces spécialités n'apparaît pas établie

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

L'administration du Ginkgo biloba ne semble pas entraîner d'effets indésirables graves ou fréquents.

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

Place dans la stratégie thérapeutique

1/ Vertiges

Les médicaments antivertigineux 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 (hors AMM).
- Dans les vertiges itératifs, en 1ère intention, le traitement médicamenteux peut faire appel aux médicaments antivertigineux 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 Ginkgo biloba dans le traitement des vertiges n'est pas établie.

2/ Baisses d'acuité auditive

Le traitement des baisses d'acuité auditive à l'origine d'un handicap pour le patient peut nécessiter la prescription d'un appareillage adapté et d'une rééducation.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi du Ginkgo biloba dans le traitement des baisses d'acuité auditive.

3/ Acouphènes

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi du Ginkgo biloba dans le traitement des acouphènes, ni de traitement ayant clairement démontré son efficacité dans cette indication.

Intérêt 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 : Amélioration du phénomène de Raynaud

Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Le syndrome de Raynaud est caractérisé par des épisodes d'ischémie des doigts se traduisant par la succession de phases de blanchiment, de cyanose et de rougeur des doigts ou des orteils survenant notamment après une exposition au froid ou faisant suite à des émotions.

Une sensation de froid, d'engourdissement ou de paresthésies des doigts accompagne souvent la phase de pâleur ou de cyanose.

Pendant la phase hyperémique, en plus de la rougeur et de la chaleur, les sujets ressentent une douleur pulsatile.

Le stress, l'utilisation d'engins vibrants ou la prise de médicaments tels que les bêta-bloquants ou les dérivés de l'ergot de seigle peuvent aussi être des facteurs déclenchants.

Cette affection touche 5 à 10% des femmes, 3 à 5 % des hommes, plus particulièrement les sujets jeunes.

L'évolution, le plus souvent, est bénigne. Les formes sévères sont rares, habituellement secondaires à une maladie systémique, particulièrement la sclérodermie.

Le syndrome de Raynaud est donc une affection sans caractère habituel de gravité mais qui peut entraîner parfois une dégradation de la qualité de vie des patients (douleurs, paresthésies, anxiété et préjudice esthétique).

Rapport efficacité/effets indésirables

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

Compte tenu des données cliniques actuellement disponibles, l'efficacité de ces spécialités n'apparaît pas établie

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

L'administration de ces spécialités ne semble pas entraîner d'effets indésirables graves ou fréquents.

Le rapport efficacité/effets indésirables du Ginkgo biloba dans cette indication est donc mal établi.

Stratégie thérapeutique

Le plus souvent, le syndrome de Raynaud entraîne une gêne minime ; aucun traitement médicamenteux n'est alors nécessaire.

La prise en charge du syndrome de Raynaud repose avant tout sur des mesures générales non médicamenteuses :

- arrêt du tabac ;
- protection contre le froid ;
- éviction des facteurs déclenchants (médicaments vasoconstricteurs, contraception, engins vibrants, etc.) ;
- gestion du stress ;
- diminution de la consommation de caféine.
- exercice physique.

Le traitement médicamenteux n'est envisagé que chez les patients gênés par les symptômes dans leur vie quotidienne.

Quand les mesures générales ont échoué, les inhibiteurs calciques sont utilisés pour soulager les symptômes chez ces patients, parmi lesquels la nifédipine per os (ADALATE) possède une AMM dans cette indication. En effet, des études ont démontré que l'utilisation de la nifédipine diminue la sévérité et la fréquence des accès de spasmes vasculaires et améliore le flux sanguin lors de l'exposition au froid chez 70 à 80% des patients. Aussi, est-elle considérée comme le traitement médicamenteux de 1ère intention, à la dose de 30 à 60 mg/j.

Dans les formes sévères avec troubles trophiques, l'iloprost par voie injectable (ILOMEDINE) peut être utilisé.

Les vasodilatateurs ne sont pas mentionnés dans les recommandations du National Health Service (NHS) 2006.

Les vasodilatateurs ont une place très marginale dans la prise en charge médicamenteuse du syndrome de Raynaud. L'analyse des conditions d'utilisation des vasodilatateurs dans cette pathologie montre qu'ils sont largement prescrits, souvent au détriment de l'instauration du traitement médicamenteux recommandé en première intention.

Il existe d'autres moyens thérapeutiques médicamenteux et non médicamenteux que le Ginkgo biloba pour la prise en charge de cette affection.

Aucune recommandation ne préconisant l'emploi du Ginkgo biloba dans le syndrome de Raynaud et son efficacité étant mal établie, cette spécialité n'a pas de place dans la prise en charge de cette affection.

Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité mal établie ;
 - de l'incapacité du Ginkgo biloba 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 GINKOGINK, TANAKAN et TRAMISAL 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>