

AVIS DE LA COMMISSION

Avis du 25 février 2004

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale du 4 août 2003, la Commission réexamine la spécialité :

CERVOXAN 60 mg, gélule
Boîte de 30

Laboratoire PHARMAPHARM

vinburnine

Conditions actuelles de prise en charge : Sécu. soc. (65%) ; Coll.

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu par la spécialité

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT
--

1.1. Principe actif

vinburnine

1.2. Indications remboursables

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 des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1 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).

Aucune étude clinique nouvelle n'a été déposée par le laboratoire dans cette indication depuis l'avis de réévaluation du 24 novembre 1999.

En 1998, 3 études cliniques avaient été déposées dans le cadre de la réévaluation du service médical rendu.

Il s'agit d'études randomisés, en double aveugle, versus placebo.

- Etude **Jansen** (1983) : N = 50

Protocole thérapeutique	Critères d'inclusion	Critères de jugement	Résultats
Cervoxan 60 mg/j en 1 prise Placebo 1 prise/j « Wash out » initial (2 semaines sous placebo) Durée de traitement: 3 mois	Déficit vasculaire cérébral avec troubles des fonctions supérieures objectivés par des tests psychométriques Age : 50 – 80 ans	Efficacité jugée par le médecin (13 symptômes étudiés) Efficacité jugée par l'infirmière (7 « facteurs » étudiés)	Sous Cervoxan : -évaluation par le médecin : amélioration statistiquement significative sur 7 des 13 symptômes des tests (jugés par le médecin) ; - évaluation par l'infirmière : amélioration statistiquement significative sur 5 des 7 « facteurs » évalués La différence avec le placebo n'est pas connue, les valeurs de p ne sont pas connues pour chaque critère.

- Etude **Bargheon** (1983) : N= 129

Protocole thérapeutique	Critères d'inclusion	Critères de jugement	Résultats
Cervoxan 60 mg/j en 1 prise Placebo 1 prise/j Wash out initial (8 à 10 jours sous placebo) Durée de traitement: 3 mois	Déficit cérébro-vasculaire avec détérioration des fonctions supérieures stabilisée et d'intensité moyenne Age : 65 – 80 ans	Efficacité jugée par l'échelle de Crichton « geriatric behaviour rating scale »	Amélioration statistiquement significative sous Cervoxan sur: - score global ($p < 10^{-6}$) - score de chaque facteur intellectuel ($p < 0,001$) - troubles de l'humeur ($p < 0,001$) - comportement ($p < 0,005$) - fonctions neuro-sensorielles ($p < 0,0001$)

- Etude **Jansen** (1981) : N = 49

Protocole thérapeutique	Critères d'inclusion	Critères de jugement	Résultats
Cervoxan 3 x 60 mg /j Placebo 1 prise/j Wash out initial (2 semaines sous placebo) Durée de traitement: 12 semaines	Déficit cérébro-vasculaire des fonctions supérieures objectivés par des tests psychométriques Age : 50– 80 ans	Efficacité jugée par le médecin (13 symptômes étudiés) Efficacité jugée par l'infirmière (7 « facteurs étudiés »)	Amélioration sous Cervoxan pour l'évaluation par le médecin sur 7 des 13 symptômes. des tests (jugés par le médecin) Pour l'infirmière sur les 7 facteurs Les valeurs de p sont inconnues.

Les critères d'inclusion sont de nosologie floue et ne permettent pas de caractériser les patients éventuellement justiciables de ce traitement.

La pertinence et la validité cliniques des critères d'efficacité ne sont pas établies.

En l'absence de diagnostic précis, ces études regroupent vraisemblablement des sujets au vieillissement intellectuel dit « normal » qui atteint la grande majorité des personnes âgées, et d'autres patients souffrant de maladie d'Alzheimer ou d'autres démences.

Les études versus placebo ont été réalisées sur de petits effectifs (effectifs de 50, 129 et 49).

La 3^{ème} étude a été réalisée à une posologie triple de celle de l'AMM, et ne peut donc être prise en considération.

Une étude a évalué les effets micro-rhéologiques de la vinburnine . Les conséquences cliniques de ces données pharmacodynamiques ne sont pas connues, cette étude ne peut donc être prise en considération

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

Aucune donnée clinique n'a été déposée par le laboratoire dans cette indication.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1 DEFICIT PATHOLOGIQUE COGNITIF ET NEUROSENSOREL CHRONIQUE DU SUJET AGE

3.1.1 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. Il recouvre les conséquences du vieillissement « normal » et des symptômes d'une pathologie sous-jacente. 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).

Il ne semble pas exister de continuum entre les processus de vieillissement physiologique et les affections neurodégénératives.

Toutefois, 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 (concept de mild cognitive impairment - MCI). Néanmoins, la valeur prédictive péjorative de la seule plainte mnésique est controversée.

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.

Un trouble isolé de la mémoire ou un trouble cognitif léger n'engage pas le pronostic vital et n'entraîne pas de complications graves. Une dégradation de la qualité de vie, parfois marquée, peut être observée chez certains patients.

Par ailleurs, il est essentiel qu'une pathologie sous-jacente (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, ...) pouvant être à l'origine de troubles cognitifs et/ou neurosensoriels soit diagnostiquée rapidement, de manière à mettre en œuvre une prise en charge spécifique.

3.1.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

Il existe actuellement des recommandations d'experts définissant des critères diagnostiques utiles pour identifier les patients déments, et notamment ceux ayant une maladie d'Alzheimer (Mini-mental test de Folstein par exemple).

Ces outils diagnostiques n'ont pas été utilisés dans les études cliniques fournies ; celles-ci ont donc pu inclure des patients déments (hors indication de l'AMM).

De même, les patients ayant des troubles cognitifs et/ou neurosensoriels, dus au processus de vieillissement normal ont pu être inclus (hors AMM), compte-tenu de la difficulté pour les repérer lors de la démarche diagnostique.

Les résultats observés sont donc difficilement interprétables et extrapolables aux patients relevant des seules indications de la vinburnine.

De plus, les études fournies ont été réalisées sur des effectifs de taille réduite et ont porté sur des durées courtes, alors qu'il s'agit de traitements habituellement prescrits au long cours.

Par ailleurs, il existe actuellement des outils validés, pour évaluer quantitativement les fonctions cognitives, l'amélioration clinique globale et le comportement du patient dans les activités de la vie quotidienne (ADAS, CGIC, CIBI, IADL, PDS).

Ces outils n'ont pas toujours été utilisés.

Enfin, les études présentées n'ont pas apprécié l'activité en termes d'autonomie des personnes âgées dans la vie quotidienne.

Compte tenu des données cliniques actuellement disponibles, l'efficacité apparaît donc mal établie, dans une population de patients dont la pathologie est très mal définie.

La vinburnine n'a pas établi non plus sa capacité à prévenir ou retarder l'évolution vers la démence.

L'administration de vinburnine peut conduire rarement à des diarrhées.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la vinburnine (CERVOXAN) dans cette indication est donc mal établi.

3.1.3 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 un trouble 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 laquelle 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. La rééducation vestibulaire est utile dans le traitement des vertiges.

Le DIPSA est donc une entité hétérogène dont la prise en charge est variable selon la cause.

L'intérêt de la vinburnine (efficacité symptomatique, taille de l'effet) n'est pas clairement établi.

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

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

La vinburnine (CERVOXAN) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de ces affections.

3.1.4 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, ou de capacité à retarder l'évolution vers une démence sénile, la vinburnine (CERVOXAN) ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.1.5 Conclusion

Le service médical rendu de CERVOXAN dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.2 BAISSSES D'ACUITE ET TROUBLES DU CHAMPS VISUEL PRESUMES D'ORIGINE VASCULAIRE

3.2.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

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

3.2.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

Comme il est précisé en 2.2, aucune donnée n'a été fournie par le laboratoire dans cette indication, par conséquent l'efficacité est mal établie.

L'administration de vinburnine peut conduire rarement à des diarrhées.

Le rapport efficacité/sécurité est mal établi.

3.2.3 Place dans la stratégie thérapeutique

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

Au cours des dégénérescences maculaires liées à l'âge (DMLA) et du glaucome à pression normale, la prise en charge de ces pathologies fait appel :

- à la photocoagulation laser pour traiter les complications néovasculaires de la DMLA ;
- à des gestes chirurgicaux dans le glaucome à pression normale ;
- à la vertéporfine dans le cadre de la DMLA ou en cas de néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.

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

3.2.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

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

3.2.5 Conclusion

Le service médical rendu de CERVOXAN dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.3 CONCLUSION : NIVEAU DE SERVICE MEDICAL RENDU DE LA SPECIALITE

Le service médical rendu est insuffisant dans l'ensemble des indications thérapeutiques pour justifier une prise en charge.