

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 les spécialités :

DUXIL, comprimé enrobé

Boîte de 30

DUXIL, suspension buvable

Flacon compte-gouttes de 48 ml

Laboratoires SERVIER

Almitrine et raubasine

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

Almitrine et raubasine

1.2. Indications remboursables

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) chez l'adulte.

Traitement d'appoint des baisses d'acuité auditive et de certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes présumés d'origine vasculaire.

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

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1 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) chez l'adulte.

Données fournies par le laboratoire en 2003:

Il s'agit :

1) de données épidémiologiques concernant le « Mild Cognitive Impairment ».

Une étude prospective longitudinale de cohorte a suivi 76 patients atteints de « Mild Cognitive Impairment », 234 sujets contrôle et 106 sujets atteints de la maladie d'Alzheimer. Ces sujets étaient âgés d'environ 80 ans.

La durée de suivi a été d'environ 4 ans.

Une distinction apparaît entre les sujets contrôle et les sujets atteints de « Mild Cognitive Impairment » en ce qui concerne la mémoire, mais pas sur les autres fonctions cognitives.

Les performances de mémoire ont été similaires chez les sujets atteints de « Mild Cognitive Impairment » et ceux atteints de maladie d'Alzheimer.

Le taux annuel de conversion de « Mild Cognitive Impairment » en maladie d'Alzheimer serait de l'ordre de 12%.

RC. Petersen et al, Arch Neurol 1999

Dans la cohorte PAQUID, il y avait 58 cas de sujets atteints de « Mild Cognitive Impairment », soit 2,8% de l'échantillon. Durant les 5 ans de suivi, 40 nouveaux cas sont apparus.

L'incidence de l'apparition de nouveaux cas est estimée à 9,9 cas pour 1000/an.

Selon 6 études, le taux annuel de conversion de « Mild Cognitive Impairment » en démence ou en maladie d'Alzheimer varie de 6 à 25%.

RC. Petersen et al, Neurology 2001

2) d'une publication de pharmacologie qui ne présente pas de donnée clinique et ne peut donc être pris en compte..

(H. ALLAIN, D. BENTUE-FERRER, Presse Med 2002)

Données fournies par le laboratoire en 1998 :

1) Un document de synthèse du laboratoire rapporte les données pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et les données cliniques concernant l'efficacité et la tolérance de DUXIL.

2) Etudes cliniques:

- Dans les « troubles du comportement psychologique liés au vieillissement » cérébral : 253 sujets ont été inclus dans 6 études randomisées en double aveugle contrôlées versus placebo.

Ces études référencées ont toutes été réalisées avant 1988.

La durée de traitement de ces études a varié de 1 à 4 mois.

Elles ont inclus des sujets ayant une symptomatologie très hétérogène (« insuffisance cérébrovasculaire », troubles cognitifs légers, déficits mnésiques, idéation ralentie, démences, troubles cognitifs légers,...)

Les études versus placebo ont été réalisées chacune sur de petits effectifs, moins d'une cinquantaine, avec des critères d'inclusion différents de l'indication et peu précis, ce qui rend leur interprétation difficile.

- Une étude, datant de 1980, a été réalisée versus l'association dihydroergotamine + raubasine chez 70 patients souffrant d'insuffisance cérébrale aiguë ou chronique, pendant 8 semaines. Les résultats sont classés en « bons et très bons », « utiles » ou « nuls », ce qui ne permet pas une interprétation fiable et précise.

- Une étude (Poitrenaud, 1990) a évalué les effets de DUXIL sur l'attention et la mémoire chez 204 patients âgés de 70 à 85 ans, souffrant de troubles cognitifs légers à modérés traités pendant 6 mois.

Il s'agit d'un essai multicentrique, comparatif, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, avec 2 groupes parallèles.

La population incluse était constituée de 99 patients dans le groupe Duxil, 105 patients dans le groupe placebo, ayant un score au test de Folstein (Mini Mental State) compris entre 15 et 25 et un score à l'échelle de Hachinski inférieur ou égal à 7.

Les critères d'évaluation concernant l'efficacité ont été le test de l'empan chiffré de l'échelle de mémoire de Wechsler, le test de mémoire de Benton, le test de mémoire logique, un test de mémorisation d'une liste de mots (évaluation de la mémoire épisodique), le test de fluence verbale de Thurstone, le Trail Making Test (évaluation des fonctions exécutives), l'échelle de dépression gériatrique de Brink, l'échelle d'anxiété de Zung, une échelle d'évaluation gériatrique (SCAG), et une échelle visuelle analogique appréciant globalement les fonctions cognitives.

Les patients ont été évalués à l'entrée (T0), à 3 mois (T3) et au bout de 6 mois de traitement (M6).

La population analysée était constituée de 155 patients sur 204 (76 patients dans le groupe Duxil, 79 patients dans le groupe placebo), d'âge moyen 77 ans ; 43 patients n'ont pas été pris en compte (21 dans le groupe DUXIL et 22 dans le groupe placebo).

Les résultats concernant l'efficacité sont les suivants : une amélioration significative au test de l'empan chiffré de l'échelle de mémoire de Wechsler ($p < 0,001$), au test de mémoire de Benton ($p < 0,001$), au test de mémoire logique ($p < 0,001$), au test de mémorisation d'une liste de mots ($p < 0,001$), au Trail Making Test ($p < 0,05$), à

l'échelle d'évaluation gériatrique ($p < 0,001$), et à l'échelle visuelle analogique appréciant globalement les fonctions cognitives ($p < 0,001$) a été observée dans le groupe DUXIL après 6 mois de traitement.

Commentaires :

- La population des patients inclus a été très hétérogène :
Une hétérogénéité des performances psychométriques à l'entrée (T0) a été constatée : un nombre important de patients avaient des performances qui ne correspondaient pas au diagnostic de troubles cognitifs légers ou modérés (certains avaient des performances très inférieures à celles attendues pour un diagnostic de trouble cognitif léger ou modéré, d'autres avaient des performances égales ou supérieures à celles attendues dans une population normale dépourvue de trouble cognitif).
- Selon les auteurs de l'étude, compte tenu du nombre élevé de médecins généralistes ayant participé au recrutement des sujets, et en dépit de plusieurs séances de formation, destinées à homogénéiser ce groupe de praticiens pour le MMS et l'EACG, l'hypothèse de différences inter-examineurs dans la sélection des patients n'est pas exclue. Il est possible que le choix de l'intervalle de notation aussi bien au MMS qu'à l'EACG ait été trop large.
Ceci justifie la plus grande prudence dans l'interprétation des résultats.
- Le critère principal de jugement n'a pas été identifié au sein de la multiplicité des critères utilisés.
- L'analyse en ITT des résultats n'a pas été réalisée puisque seulement 155 patients sur 204 ont été analysés.

Dans ces conditions la quantité d'effet éventuellement attribuable au traitement ne peut être déterminée précisément.

- Il est également fait état d'autres essais en ouvert et/ou non contrôlés.
- D'autres études fournies (Passeron 1984, Berthaux 1990 et Poitrenaud 1994) sont non comparatives et n'ont pas été réalisées en double aveugle et versus placebo, et elles ne peuvent donc pas être prises en considération.

2.2 Traitement d'appoint des baisses d'acuité auditive et de certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes présumés d'origine vasculaire.

Aucune donnée clinique n'a été déposée par le laboratoire dans cette indication en 2003.

Données fournies par le laboratoire en 1998 :

Une étude (Bordes 1983) a évalué les effets de DUXIL sur les symptômes cochléo-vestibulaires chez 38 patients souffrant de troubles cochléo-vestibulaires traités pendant 1 mois.

Il s'agit d'un essai monocentrique, comparatif, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre bétahistine, en 2 groupes parallèles.

Il a inclus 20 patients dans le groupe Duxil, 18 patients dans le groupe bétahistine, souffrant de troubles cochléo-vestibulaires datant de moins de 12 mois confirmés par une déviation des index et electronystagmographie.

Les critères d'évaluation concernant l'efficacité ont été les symptômes cochléo-vestibulaires (vertiges, nystagmus, déviation des index, acouphènes), l'electronystagmographie, l'audiométrie tonale, ainsi qu'une évaluation globale des symptômes.

Les patients ont été évalués à l'entrée et au bout de 1 mois de traitement .

La population analysée était constituée de 34 patients (17 hommes, 17 femmes), d'âge moyen 47,6 ans dans le groupe Duxil et 53,2 ans dans le groupe bétahistine ; il y a eu 4 abandons de traitement (2 dans chaque groupe).

Les résultats sont statistiquement significatifs en faveur de Duxil sur les acouphènes, et l'audiométrie tonale mais pas sur les vertiges, la déviation des index et le nystagmus.

Commentaires :

- La population des patients inclus a été très hétérogène, l'origine des troubles vestibulaires est variée : origine vasculaire, syndrome ménièreiforme, traumatisme crânien, sonore, barotraumatisme, otospongiose, otite chronique, « syndrome cervico-céphalique de torsion ».
- Cette étude a exclu tout sujet dont l'ancienneté des troubles cochléo-vestibulaires rendait aléatoire tout bénéfice thérapeutique
- Le critère principal de jugement n'est pas précisé.
- En l'absence de critère principal, il est regrettable que tous les critères ne soient pas favorables au Duxil.
- La quantité d'effet éventuellement attribuable au traitement ne peut être déterminée.

2.3 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 en 2003.

Données fournies par le laboratoire en 1998 :

- Bourgeois et coll. (1983) ont comparé les effets de DUXIL et ceux du pyricarbate sur l'acuité visuelle de près et de loin, sur la vision chromatique et le champ visuel de patients présentant des troubles visuels en rapport avec des lésions dégénératives à type d'artériosclérose chorio-rétinienne diffuse.

Le pyricarbate n'est pas un principe actif d'une spécialité indiquée dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire, et n'est pas reconnu comme substance de référence dans ces affections.

En l'absence de bras placebo, cette étude ne peut donc être prise en considération.

- Lemasson et coll. (1981) ont comparé les effets de DUXIL à ceux de la papavérine sur l'acuité visuelle de près et de loin de patients présentant une dégénérescence maculaire liée à l'âge.

La papavérine n'est pas un principe actif d'une spécialité indiquée dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire, et n'est pas reconnu comme substance de référence dans ces affections.

En l'absence de bras placebo, cette étude ne peut donc être prise en considération.

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

Ces spécialités entrent 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 l'association almitrine - raubasine.

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 été utilisés dans les études fournies.

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.

L'association almitrine - raubasine n'a pas établi non plus sa capacité à retarder ou différer l'évolution vers la démence.

Les effets indésirables de l'association almitrine + raubasine sont principalement :

Amaigrissement, neuropathies périphériques ;

Nausées, brûlures et pesanteurs épigastriques, troubles dyspeptiques et troubles du transit ;

Insomnie, somnolence, agitation, anxiété, sensations vertigineuses.

Une enquête de pharmacovigilance a mis en évidence des neuropathies périphériques parfois sévères liées à l'administration de cette association. Ces neuropathies régressent à l'arrêt du traitement.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'association almitrine + raubasine (DUXIL) 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 fréquentes 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 une entité hétérogène dont la prise en charge est variable selon la cause.

L'intérêt de l'association almitrine + raubasine (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.

L'association almitrine + raubasine (DUXIL) 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, l'association almitrine + raubasine (DUXIL) ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.1.5 Conclusion

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

3.2 BAISES D'ACUITE AUDITIVE ET CERTAINS SYNDROMES VERTIGINEUX ET/OU ACOUPHENES PRESUMES D'ORIGINE VASCULAIRE

3.2.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les baisses d'acuité auditive et certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes 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

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.

Les effets indésirables de l'association almitrine + raubasine sont principalement :

- o Amaigrissement, neuropathies périphériques ;
- o Nausées, brûlures et pesanteurs épigastriques, troubles dyspeptiques et troubles du transit ;
- o Insomnie, somnolence, agitation, anxiété, sensations vertigineuses

Une enquête de pharmacovigilance a mis en évidence des neuropathies périphériques parfois sévères liées à l'administration de cette association. Ces neuropathies régressent à l'arrêt du traitement.

Le rapport efficacité/sécurité de la spécialité dans cette indication est mal établi.

3.2.3 Place dans la stratégie thérapeutique

➤ Vertiges

Les médicaments antivertigineux ont un effet symptomatique.

- Dans les épisodes aigus, le traitement médicamenteux fait appel à l'acétyl-leucine par voie intraveineuse.

- Dans les vertiges itératifs, le traitement médicamenteux fait appel, en première intention, aux médicaments antivertigineux à base d'acétyl-leucine (TANGANIL), de bétahistine (SERC et ses génériques) et de méclozine (AGYRAX).

La flunarizine (SIBELIUM), du fait de ses effets indésirables, est un traitement de recours.

La kinésithérapie avec exercices vestibulaires permet la prise en charge de certains vertiges (ANAES 1997).

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.

➤ **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 de l'association almitrine + raubasine dans le traitement des baisses d'acuité auditive.

➤ **Acouphènes**

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de l'association almitrine + raubasine dans le traitement des acouphènes, ni de traitements ayant clairement démontré une efficacité dans ces troubles.

3.2.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- de la difficulté d'établir un diagnostic des acouphènes et des vertiges sur des critères fiables ;
 - d'une efficacité mal établie ;
 - de l'incapacité de ces médicaments à apporter une réponse au besoin thérapeutique dans les vertiges, les acouphènes et les baisses d'acuité auditive ;
 - d'une place dans la stratégie thérapeutique mal établie,
- ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.2.5 Conclusion

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

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

3.3.1 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.

3.3.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

Comme il est précisé en 2.3, aucune donnée n'a été fournie par le laboratoire dans cette indication, par conséquent l'efficacité est mal établie.

L'efficacité l'association almitrine + raubasine (DUXIL) est mal établie dans cette indication.

Les effets indésirables de l'association almitrine + raubasine sont principalement :

- o Amaigrissement, neuropathies périphériques ;
- o Nausées, brûlures et pesanteurs épigastriques, troubles dyspeptiques et troubles du transit ;
- o Insomnie, somnolence, agitation, anxiété, sensations vertigineuses

Une enquête de pharmacovigilance a mis en évidence des neuropathies périphériques parfois sévères liées à l'administration de cette association. Ces neuropathies régressent à l'arrêt du traitement.

Le rapport efficacité/sécurité est mal établi.

3.3.3 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 l'association almitrine + raubasine 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 l'association almitrine + raubasine dans l'ensemble de ces affections, la place de l'association almitrine + raubasine dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée.

3.3.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité mal établie ;
 - de l'incapacité de l'association almitrine + raubasine 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.

3.3.5 Conclusion

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

3.4 CONCLUSION : NIVEAU DE SERVICE MEDICAL RENDU DES SPECIALITES

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