

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 :

**GINKOGINK 40 mg/ml solution buvable**  
**Flacon de 30 ml**

**Laboratoire BEAUFOUR IPSEN PHARMA**

Extrait de Ginkgo biloba

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

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

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT</b> |
|------------------------------------------|

**1.1. Principe actif**

Extrait de Ginkgo biloba

**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.

## 2. DONNEES DISPONIBLES

Une étude ouverte non comparative (Vorberg 1985), donc potentiellement biaisée, ne peut être prise en considération.

### Etudes randomisées en double aveugle contre placebo :

- Etude **TAILLANDIER** (1982-1985)

Extrait de Ginkgo Biloba (Egb 761) à la posologie de 160 mg/j

N = 166 patients analysés (sur 174 patients randomisés) ; durée de l'étude : 12 mois ;

Analyse *per protocole*.

### Critères d'inclusion :

Patients ambulatoires de plus de 60 ans institutionnalisés, souffrant de troubles cognitifs objectivés par un score entre 21 et 113 sur l'Echelle d'Appréciation Clinique en Gériatrie (EACG) et par un ensemble de signes fonctionnels.

### Critères de jugement :

- Echelle d'Appréciation Clinique en Gériatrie
- Jugement de l'investigateur sur l'état clinique et sur l'évolution sous traitement

### Résultats :

- Amélioration du score EACG du groupe ginkgo significativement supérieure au groupe placebo
- Jugement de l'investigateur sur l'état clinique : les patients de sévérité « légère » sont passés de 25% à 37% dans le groupe ginkgo versus 23% à 16% dans le groupe placebo.
- Jugement de l'investigateur sur l'évolution sous traitement : 58% des patients du groupe ginkgo ont été améliorés contre 48% dans le groupe placebo (NS)

### Commentaires :

La posologie préconisée de l'AMM est de 120 mg/j. Cette étude réalisée à la posologie de 160mg/j ne peut être prise en considération.

Les échelles utilisées pour l'inclusion et pour l'évaluation des résultats ne sont pas précisément décrites ni validées et n'ont pas permis de distinguer le diagnostic de démence de celui de déclin cognitif lié à l'âge.

Les données ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet éventuelle du ginkgo, ni sa pertinence clinique.

Aucune donnée concernant la qualité de vie n'est disponible.

- Etude **ISRAEL** (1985-1986)

Extrait de Ginkgo Biloba (Egb 761) à la posologie de 160 mg/j

N = 77 patients analysés (sur 80 patients randomisés) ; durée de l'étude : 3 mois ;

4 groupes parallèles : ginkgo ou placebo avec ou sans exercices d'entraînement à la mémoire.

Analyse *per* protocole.

Critères d'inclusion :

Patients ambulatoires de plus de 55 ans, souffrant de troubles cognitifs objectivés par un score entre 20 et 26 au MMS de Folstein.

Critères de non inclusion :

Patients dépressifs ou prenant un traitement « vasculotrope » ou à visée métabolique centrale.

Critère de jugement :

« Batterie de mémoire pour personnes âgées ambulatoires de L. Israël »

Résultats :

- Amélioration de la mémoire immédiate et de la fluence verbale du groupe ginkgo supérieure au groupe placebo (respectivement  $p < 0,01$  et  $p = 0,005$ ).

La mémoire immédiate a été améliorée par les exercices d'entraînement à la mémoire. ( $p = 0,001$ )

- Amélioration des facteurs de mémoire générale d'évocation et de la mémoire immédiate par les exercices d'entraînement à la mémoire (respectivement  $p < 0,01$  et  $p < 0,001$ ).

- Satisfaction du patient : 88% des patients en faveur du Ginkgo versus 23% pour le placebo.

Commentaires :

La posologie préconisée de l'AMM est de 120 mg/j. Cette étude réalisée à la posologie de 160mg/j ne peut être prise en considération.

Les échelles utilisées pour l'inclusion et pour l'évaluation des résultats ne sont pas précisément décrites et n'ont pas permis de distinguer les diagnostics de démence de ceux des déclin cognitifs liés à l'âge.

Les données ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet éventuelle du ginkgo.

Aucune donnée concernant la qualité de vie n'est disponible.

Synthèse des études cliniques comparatives évaluant le ginkgo dans l'indication  
DIPSA

| Date étude           | Durée de l'étude | Nbre de patients analysés | Critères de jugement                                                                                                                                                                                               | Significativité versus placebo  |
|----------------------|------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Israël*<br>1986      | 3 mois           | 77<br>> 55 ans            | « batterie de mémoire » :<br>mémoire générale d'évocation<br>mémoire immédiate<br>fluence verbale<br>(2 premiers items améliorés par<br>exercice d'entraînement à la<br>mémoire, resp. $p < 0,01$ et $p < 0,001$ ) | NS<br>$p < 0,01$<br>$p < 0,005$ |
| Taillandier*<br>1985 | 12<br>mois       | 166<br>> 60 ans           | « échelle des troubles cognitifs du<br>sujet âgé »<br>jugement de l'investigateur :<br>état clinique<br>évolution sous traitement                                                                                  | $p < 0,01$<br><br>NS<br>NS      |

\* Etudes déjà déposées lors de la dernière évaluation du service médical rendu en 1999 (pas de nouvelles études fournies en 2003)

## **- Méta-analyse Cochrane 2002**

### **Méthodologie :**

Cette méta-analyse a inclus 33 études randomisées en double aveugle, extrait de Ginkgo biloba Egb 761 standardisé versus placebo, incluant des patients atteints de démence ou de déclin cognitif.

### **Résultats :**

Seuls les résultats des études pour lesquelles une évaluation des troubles de la cognition ont été réalisés sont présentés ci-dessous :

- Amélioration de la cognition après moins de 12 semaines :

3 études n'ont pas montré de différence significative (BRAUTIGAM 1998 (faible dose), GRASSEL 1992, MANCINI 1993),  
une étude a montré une différence significative en faveur du ginkgo (HOFFERBERTH 1989)

- Amélioration de la cognition après 12 semaines :

3 études n'ont pas montré de différence significative (GRASSEL 1992, WINTHER 1998, WESNES 1987)

3 études significatives en faveur du ginkgo (MAURER 1997, VORBERG 1989, WEITBRECHT 1985)

- Amélioration de la cognition après 24 semaines :

3 études n'ont pas montré de différence significative (BRAUTIGAM 1998 (faible dose), DONGEN 2000, GRASSEL 1992)

2 études ont montré une différence significative en faveur du ginkgo (KANOSWSKI 1996, LE BARS 1997)

- Amélioration de la cognition après 52 semaines :

1 étude a montré une différence significative en faveur du ginkgo (LE BARS 1997)

Il n'a pas été observé de différence concernant les effets indésirables.

### **Commentaires :**

Le résultat global est en faveur de l'extrait de Ginkgo biloba, mais est très modeste.

De plus, la plupart des études ne différencient pas les diagnostics de démence ou de déclin cognitif lié à l'âge (par choix ou parce que les critères standardisés n'étaient pas disponibles).

Il existe une grande hétérogénéité dans les mesures de résultats : ce ne sont pas les mêmes aspects de la cognition qui sont mesurés.

Il faut noter également que les études les plus récentes (BRAUTIGAM 1998, WINTHER 1998, DONGEN 2000), de méthodologie plus satisfaisante que les études anciennes, n'ont pas montré de différence entre l'extrait de Ginkgo biloba et le placebo.

Aucune mesure de qualité de vie n'a été réalisée. Enfin un biais de publication des études positives ne peut être exclu.

Les 2 études précédemment décrites (Israël 1986, Taillandier 1985), non publiées n'ont pas été prises en compte dans cette méta-analyse.

## Etudes versus comparateur actif

- Etude **FRANCO** (1986-1987)

Etude ouverte, randomisée, extrait de Ginkgo Biloba (Egb 761) 120 mg/j *versus* nicergoline 15 mg/j.

N = 78 (analysés sur 105 patient inclus) ; durée de l'étude : 12 mois.

Analyse *per* protocole.

### Critères d'inclusion :

- patients ambulatoires de 60 à 85 ans, souffrant de troubles cognitifs objectivés par un score entre 40 et 120 sur l'échelle de Mac Nair.

### Critères de non inclusion :

- patients avec antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'aphasie, dépressifs ou prenant un traitement « vasculotrope », anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire.

### Critères de jugement :

- évolution du score de l'échelle de Mac Nair ;
- liste de symptômes jugés représentatifs des troubles fonctionnels de la sénescence ;
- échelle de dépression de Zung ;
- évaluation globale sur une échelle visuelle analogique, cotées par le médecin et le patient ;
- souhait exprimé par le patient de poursuivre le traitement.

### Résultats :

Evolution du score de l'échelle de Mac Nair :

sous Ginkgo, le score a évolué de  $62 \pm 13$  à  $50 \pm 18$

sous nicergoline, le score a évolué de  $59 \pm 14$  à  $51 \pm 16$ .

On ne dispose pas des résultats de comparaisons inter-groupe.

La significativité clinique des résultats sur la liste de symptômes jugés représentatifs des troubles fonctionnels de la sénescence n'est pas connue.

Les scores sont restés stables sur l'échelle de dépression de Zung.

Le traitement est apparu plus satisfaisant dans le groupe Ginkgo concernant l'évaluation globale sur échelle visuelle analogique, cotées par le médecin et le patient, et le souhait exprimé par le patient de poursuivre le traitement. Cependant il est rappelé que cette étude a été réalisée en ouvert.

### Commentaires :

Cette étude ouverte, non contrôlée et analysée en per protocole, ne peut être prise en considération.

De plus, les critères de jugement sont nombreux et mal définis.

L'échelle utilisée pour l'inclusion des patients ne différencie pas les diagnostics de démence de ceux de déclin cognitif lié à l'âge.

Les échelles utilisées pour l'évaluation des résultats ne sont pas précisément décrites.

Aucune conclusion favorable au produit ne peut être tirée de cette étude.

### **Etudes hors AMM**

- Une revue de 4 études sur l'effet du Ginkgo biloba sur la maladie d'Alzheimer (hors AMM) est fournie (OKEN 1998).

Plusieurs études déposées concernent l'épidémiologie des démences et de la maladie d'Alzheimer, qui ne font pas partie des indications concernées par cette analyse. Ainsi, deux études de cohorte exposés/non exposés ont mis en évidence une association entre l'expression d'une plainte concernant la mémoire et la survenue ultérieure d'une maladie d'Alzheimer ou d'une autre démence (DARTIGUES 1997 ; GEERLINGS 1999).

### **Autres**

- Une étude a comparé les performances de mémoire de 124 patients de classe d'âge différentes, 29 d'entre eux ayant des signes de maladie d'Alzheimer. Cette étude suggère qu'il existe une différence quantitative et qualitative entre le processus de vieillissement normal et celui de démence (CARLESIMO 1998).

- Une étude chez des patients fréquentant une « clinique de la mémoire » a suivi le devenir de 74 patients sur 5 ans. Selon les auteurs, des troubles isolés de la mémoire régressent spontanément le plus souvent et ne sont pas en soi prédictifs d'une maladie d'Alzheimer. Cette étude recherchait des facteurs simples associés pouvant annoncer l'évolution vers une maladie d'Alzheimer. L'âge, les scores au MMSE, le degré d'altération pourraient être ainsi des facteurs prédictifs d'évolution vers une maladie d'Alzheimer (VISSER 2000).

- Une étude épidémiologique réalisée en 1992-1994 a estimé la consommation de vasodilatateurs et de Ginkgo biloba dans une population de 7 598 femmes âgées de plus de 75 ans de la cohorte EPIDOS (ANDRIEU). Elle a conclu que les personnes consommant du Ginkgo biloba étaient moins dépendantes pour les activités instrumentales de la vie quotidienne

### **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 du Ginkgo biloba.

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 la plupart des 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 du Ginkgo biloba.

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 au cours des études fournies.

Or, la plupart des études présentées reposent soit sur des plaintes, soit sur des listes de symptômes et/ou des échelles de cotation mal évalués, voire non validées (ISRAËL 1986 ; TAILLANDIER 1985 ; WESNES 1987\* ; HOFFERBERTH 1989\* ; GRASSEL 1992\* ; VORBERG 1985 et 1989\* ; BRAUTIGAM 1998\*). (Les études signalées par un astérisque ont fait l'objet de la méta-analyse Cochrane 2002 déjà citée).

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

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

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.

Le Ginkgo biloba n'a pas établi non plus sa capacité à prévenir ou retarder l'évolution vers la démence.

Les effets indésirables du ginkgo sont rares et sans caractère de gravité : troubles digestifs, troubles cutanés, céphalées.

Le rapport efficacité/effets indésirables du Ginkgo biloba (GINKOGINK 40 mg/ml, solution buvable) 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 une entité hétérogène dont la prise en charge est variable selon la cause.

L'intérêt du Ginkgo biloba (efficacité symptomatique, taille de l'effet) n'est pas clairement établi.

Il 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.

Le Ginkgo biloba (GINKOGINK 40 mg/ml, solution buvable) 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, le Ginkgo biloba (GINKOGINK 40 mg/ml, solution buvable) ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

#### **3.1.5 Conclusion**

Le service médical rendu de GINKOGINK 40 mg/ml solution buvable dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

### **3.2 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.