

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 :

OLMIFON, comprimé pelliculé
Boîtes de 20 et 40

Laboratoire CEPHALON FRANCE

adrafinil

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

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

adrafinil

1.2. Indications remboursables

Traitement chez le sujet âgé des troubles de la vigilance et de l'attention et du ralentissement idéomoteur.

2. DONNEES DISPONIBLES

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

- Etude **DEROUESNE** (1990- 1992)

adrafinil 900 mg/j versus placebo

N = 462 patients analysés sur le critère de jugement (sur 624 patients randomisés)

Durée de l'étude : 3 mois.

Critères d'inclusion :

Patients ambulatoires de plus de 50 ans, non déprimés et non déments ayant une plainte évoquant des troubles de la mémoire, de l'attention et de l'orientation.

Critère de jugement :

Evolution du score sur l'échelle de Mac Nair et Khan (version française). Cette échelle évalue les plaintes liées aux difficultés cognitives dans la vie quotidienne.

Résultats :

Après 3 mois de traitement, et selon l'analyse en per protocole, le score moyen à l'échelle de Mac Nair a diminué significativement de 34,7 % sous adrafinil contre 18,6 % sous placebo ; il est passé de 40,5 (+/- 13,6) à 26,9 (+/- 13,3) sous adrafinil et de 38,1 (+/- 14,1) à 31,0 (+/-13,9) sous placebo, soit un gain de l'ordre de 6,5 points.

Commentaires

- les résultats en intention de traiter ne sont pas connus.
- des patients « non âgés » ont été inclus (hors AMM).
- la différence des scores observés entre les deux bras est plus faible que la variance de la mesure. La taille de l'effet est très faible.
- la durée de suivi est courte, ce qui ne permet pas de préjuger d'un maintien de l'effet observé dans le temps.
- l'impact pour le sujet dans la vie quotidienne (en termes de qualité de vie) ne peut être apprécié.

- Etude DEWAILLY (1988- 1989)

adrafinil 900 mg/j versus placebo

N = 86 patients analysés (sur 90 patients randomisés) ; 42 sous adrafinil, 44 sous placebo. 80% sont des femmes.

Durée de l'étude : 2 mois.

Critères d'inclusion :

Patients hospitalisés en moyen et long séjour, de plus de 65 ans (âge moyen : 80 ans), non déprimés et non déments ayant des troubles de l'éveil et de la vigilance (sommolence diurne, difficultés d'attention et de concentration, repli sur soi, apathie).

Critère de jugement :

- évolution du score sur l'échelle NOSIE (Nurse's Observation Scale for Inpatient Evaluation) (version française).

Résultats :

- les patients inclus dans le bras traité sont plus gravement atteints que ceux du bras placebo ; la comparabilité initiale des deux bras est discutable.
- après 2 mois de traitement, le score moyen apprécié, par le personnel infirmier, à l'échelle NOSIE a diminué de 4 points dans le bras traité ($p < 0,005$) : il est passé de 32,45 (+/- 6,28) à 28,33 (+/- 12,69) sous adrafinil et de 30,04 (+/- 12,88) à 30,00 (+/- 12,71) sous placebo.

Commentaires :

- les patients ambulatoires ont été exclus.
- la pertinence du critère de jugement est discutable.
- la différence des scores observés entre les deux bras est plus faible que la variance de la mesure.
- la taille de l'effet observée est très faible.
- la durée de suivi est courte, ce qui ne permet pas de préjuger d'un maintien de l'effet observé dans le temps.
- l'impact pour le sujet dans la vie quotidienne (en termes de qualité de vie) ne peut être apprécié.

- Etude **HUGONOT** (1989)

Adrafinil 900 mg/j versus placebo

N = 99 patients analysés (sur 104 patients randomisés, 50 sous adrafinil, 49 sous placebo) ; Durée de l'étude : 90 jours ;

Critères d'inclusion :

Patients ambulatoires de plus de 65 ans avec des troubles de la vigilance diurne et/ ou des troubles du sommeil avec troubles comportementaux diurnes (perte de motivation et de dynamisme, agressivité et repli sur soi)

Critères de jugement :

- Vigilance : barrage de chiffres (Weschler)
- Mémoire : images couplées, cartes à jouer
- Acuité perceptive : triangles et maisons

Commentaires :

Cette étude a inclus des sujets avec troubles du sommeil et troubles comportementaux, ce qui ne correspond pas à des patients relevant de l'indication de l'AMM.

De plus, les patients étaient très hétérogènes : cette étude a inclus des sujets avec des troubles du sommeil et des sujets avec des troubles de la vigilance.

La durée du traitement est courte, alors qu'il s'agit d'un traitement au long cours.

Les critères utilisés pour l'inclusion et pour l'évaluation des résultats ne sont pas précisément décrits ni validés et n'ont pas permis de distinguer les diagnostics de démence de ceux des déclin cognitifs ou de la vigilance liés à l'âge.

L'analyse des résultats en ITT n'est pas connue.

Les données ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet éventuelle de l'adrafinil.

- Etude **BOCHER** (1988 - 1989)

Adrafinil 600 mg/j versus placebo

N = 81 patients (73 analysés, 35 sous adrafinil, 38 sous placebo) ; durée de l'étude : 28 jours ;

Critères d'inclusion :

Patients ambulatoires avec handicap de l'activité quotidienne dans le cadre de :

- états dépressifs isolés ou associés à état névrotique/psychasthénie ;
- états névrotiques (anxiété généralisée, névrose hypochondriaque, états phobiques) ;
- psychasthénie ;
- état schizophrénique stabilisé

Cette étude a été réalisée chez des sujets dont on en connaît pas l'âge et hors des indications de l'AMM ; elle ne peut être prise en considération.

- Etude **GUYOTAT** (1980 - 1981)

Adrafinil 600 mg/j versus clomipramine et versus placebo

N = 70 patients (23 sous adrafinil, 22 sous clomipramine, 25 sous placebo) ;

Durée de l'étude : 2 mois

Cette étude a été réalisée chez des sujets dépressifs, donc hors des indications de l'AMM ; elle ne peut être prise en considération.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Le ralentissement moteur se manifeste dans la lenteur d'exécution des mouvements, la rareté des changements de posture ou d'expression du visage, la pauvreté des gestes et de la mimique.

Le ralentissement idéique se manifeste par la lenteur et la pauvreté des associations. Ce comportement d'inhibition s'intègre dans un comportement global de retrait et d'immobilisation.

Les troubles de la vigilance, de l'attention, et le ralentissement idéomoteur, chez le sujet âgé, peuvent être le fait du processus physiologique de vieillissement cérébral. Ils peuvent aussi s'inscrire dans le cadre de pathologies d'étiologies diverses, voire annoncer la survenue d'une démence.

Ils recouvrent donc des troubles cliniques très hétérogènes du sujet âgé.

Les troubles de la vigilance et de l'attention peuvent entraîner des complications graves. Une dégradation de la qualité de vie, parfois marquée, peut être observée pour l'ensemble de ces symptômes.

3.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

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 prescrits au long cours.

Par ailleurs, il existe actuellement des outils validés, pour évaluer quantitativement l'amélioration clinique globale et le comportement du patient dans les activités de la vie quotidienne (ADAS, CGIC, CIBI, IADL, PDS). Or, la plupart des études présentées reposent soit sur des plaintes, soit sur des listes de symptômes et/ou des échelles de cotation mal évaluées, voire non validées.

De plus, les mesures effectuées sont sujettes à une grande variabilité inter et intra-individuelle. Une hétérogénéité dans les mesures de résultats a été observée.

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

L'adrafenil (OLMIFON) n'a pas établi sa capacité à prévenir ou différer l'évolution vers la démence.

Au vue de l'ensemble des données cliniques disponibles, son efficacité apparaît donc mal établie, dans une population de patients dont la pathologie est très mal définie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est donc mal établi.

3.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Aucune recommandation actuelle ne préconise l'emploi de l'adrafinil (OLMIFON) chez le sujet âgé, pour la prise en charge des symptômes liés au vieillissement, tels que les troubles de l'attention ou de la vigilance ou le ralentissement idéomoteur. Une pathologie sous-jacente pouvant expliquer ces symptômes doit être recherchée et traitée (épisodes dépressifs majeurs, troubles anxieux par exemple). Une cause iatrogène (prise d'un ou de plusieurs psychotropes notamment) doit aussi être envisagée.

3.4 Intérêt en termes de santé publique

L'adrafinil a été évalué sur un nombre limité de patients. Compte tenu d'une efficacité symptomatique mal établie, de l'absence de preuve d'efficacité en termes de réduction de la morbidité et de l'absence d'impact en termes de gain d'autonomie pour la personne âgée, l'adrafinil (OLMIFON) ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique. De plus, sa capacité à retarder l'évolution vers une démence sénile n'est pas connue.

3.5 Conclusion

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

CONCLUSION : NIVEAU DE SERVICE MEDICAL RENDU DE LA SPECIALITE

Le service médical rendu est insuffisant dans l'indication thérapeutique pour justifier une prise en charge.