



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

31 mai 2006

Suite à la demande du ministre chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale, la commission réexamine les spécialités suivantes :

CARLYTENE 30 mg, comprimé enrobé
Boîte de 32 comprimés (CIP : 301 899-2)

CARLYTENE 10 mg, comprimé dragéifié
Boîte de 48 comprimés (CIP : 301 896-3)

Laboratoires VIATRIS

moxisylyte (chlorhydrate de)

Liste

Date de l'AMM : 21/08/1991

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu par la spécialité.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

moxisylyte (chlorhydrate de)

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).

Amélioration du syndrome de Raynaud.

1.3. Posologie

1 comprimé à 30 mg, matin, midi et soir sans dépasser 3 comprimés par jour.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION

Avis de la commission du 24 novembre 1999 - Réévaluation

Le service médical rendu de cette spécialité a été apprécié en prenant en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique.

Le niveau de service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

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)

- Etudes versus placebo

- ❖ Etude DUMOULIN (1992)¹

Etude randomisée en double aveugle versus placebo ayant pour objectif l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du moxisylyte chez des sujets âgés institutionnalisés de plus de 65 ans, ayant des troubles psycho-comportementaux caractérisés par un score global sur

¹ Sarrazin B, Saudubray F, Dumoulin P. The effect of moxisylyte in age-related mental and behavioural disorders – a double-blind trial versus placebo. Acta therapeutica, 1992 ; 18 : 263-75.

l'Echelle d'Appréciation Clinique en Gériatrie (EACG) compris entre 29 et 107. La durée de l'étude a été de 4 mois et la posologie du moxisylyte de 6 comprimés à 30 mg en 3 prises quotidiennes.

Sur les 200 patients inclus dans l'essai, 184 ont été analysés.

Le critère principal d'évaluation a été l'évolution du score global de l'EACG, et les critères secondaires étaient représentés par les 17 items qui composent cette échelle.

L'évaluation a eu lieu à J30, J60 et J120.

La diminution du score global de l'EACG a été statistiquement plus importante dans le groupe moxisylyte que dans le groupe placebo à J60 ($p = 0,03$) et à J 120 ($p = 0,03$). La commission de la Transparence note que cette diminution est de faible amplitude :

Score global EACG	Groupe moxisylyte	Groupe placebo
J0	49,9	48,7
J0/J30	-6,6 %	-5,4 %
J0/J60	-8,7 %	-5,2 %
J0/J120	-11,7 %	-7,8 %

Le rapport de l'étude ne fournit pas les résultats comparatifs à J30, comme il était initialement prévu au protocole. Parmi les critères secondaires, une amélioration statistiquement plus importante dans le groupe moxisylyte que dans le groupe placebo n'a été observée que pour 2 items sur 17 :

- Stabilité émotionnelle à J30 ($p = 0,04$) ; pas de données à J60 et J120 ;
- Sociabilité à J30 ($p = 0,02$), à J60 ($t = 2,661$ pour un $t 0,05$ de Cochran=1,988) et à J120 ($t = 2,475$ pour un $t 0,05$ de Cochran = 1,988) ;

Cette étude a été réalisée pendant une courte durée de traitement et à une posologie double de la posologie maximale de l'AMM. Par ailleurs, la multiplicité des tests augmente le risque d'observer à tort des résultats significatifs.

Cette étude ne peut être prise en compte par la Commission de la Transparence.

❖ Etude DARTIGUES (1990-1991)

Etude non publiée, de recherche de dose, du moxisylyte dans les déficits cognitifs non démentiels de la sénescence. Cette étude de recherche de dose ne peut être prise en compte par la Commission de la Transparence pour évaluer la quantité d'effet du moxisylyte.

• Etudes versus comparateur actif

❖ Etude ATARASHI (1983)

Etude ayant comparé l'efficacité du moxisylyte à celle de l'ifenprodil. Ce dernier ne peut être considéré comme un comparateur pertinent car il n'est pas indiqué dans le traitement du DIPSA.

Cette étude en langue japonaise ne peut être prise en compte par la Commission de la Transparence.

• Etudes hors indications AMM

- ❖ Etude BORDES² ayant évalué l'efficacité et la tolérance du moxisylyte chez 60 adultes consultant en ORL pour des acouphènes d'étiologies diverses et traités en ambulatoire.

² Bordes LR et al. Moxisylyte et acouphènes. Revue de laryngologie. 1984 ; 105 (4) : 441 – 3.

Amélioration du syndrome de Raynaud

• Etudes versus placebo

❖ Etude VON WASILEWSKI³ (1971)

Cette étude, randomisée, en double-aveugle, versus placebo et acide nicotinique, réalisée chez 52 patients, a évalué l'efficacité du moxisylyte sur l'amélioration de la circulation périphérique. Seuls 5 patients sur les 52 inclus présentaient un syndrome de Raynaud. Les résultats de cette étude ne peuvent donc pas être pris en compte par la Commission de la Transparence.

❖ Etude WESTERMANN⁴ (1973)

Cette étude, randomisée, en double-aveugle, versus placebo, réalisée chez 18 patients a évalué l'effet du moxisylyte par voie orale sur la circulation sanguine des mains chez des patients avec syndrome de Raynaud primitif ou secondaire. Le moxisylyte a été administré à la dose de 80 mg en une prise, ce qui ne correspond pas à la posologie validée par l'AMM (30mg, 3 fois par jour). Par ailleurs, la répartition des patients en fonction du type de syndrome de Raynaud (primitif ou secondaire) n'est pas connue et aucun test statistique global n'est disponible. En conséquence, les résultats de cette étude ne peuvent pas être pris en compte par la Commission de la Transparence.

❖ Etude NICOLAIDES⁵ (1989)

Cette étude, randomisée, en double-aveugle, versus placebo, réalisée chez 24 patients a évalué l'effet du moxisylyte administré à 40 mg x 4 et 80 mg x 4 par jour chez des patients avec syndrome de Raynaud. Le moxisylyte a été administré à des doses supérieures à la posologie maximale recommandée par l'AMM (30 mg, 3 fois par jour). En conséquence, les résultats de cette étude ne peuvent pas être pris en compte par la Commission de la Transparence.

3.2. Effets indésirables

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

3.3. Conclusion

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)

Il existe actuellement des recommandations définissant des critères diagnostiques utiles pour identifier les patients déments, et notamment ceux ayant une maladie d'Alzheimer.

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

De même, les patients ayant des troubles cognitifs et/ou neurosensoriels, dus au processus de vieillissement normal ont pu être inclus, compte tenu de la difficulté du diagnostic différentiel.

³ Von Wasilewski et al. Etude clinique et pharmacologique de l'activité du moxisylyte. Drug Research 1971, 21, 8 1183

⁴ Westermann et al. Die Wirkung der alpha-sympathicolyse beim Raynaud-Syndrom, Inn. Med. 1973, 79 : 1395-1397.

⁵ Nicolaides et al. The efficacy of thymoxamine in primary Raynaud's phenomenon. Eur. J. Vasc. Surg. 1989 ; 3 : 309-313.

Les études fournies ont été réalisées pendant des courtes durées de traitement, or il s'agit de traitement habituellement prescrit au long cours.

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).

L'étude DUMOULIN a été réalisée pendant une courte durée de traitement et à une posologie hors AMM. Par ailleurs, la multiplicité des tests augmente le risque d'observer à tort des résultats significatifs. Une amélioration statistiquement significative en faveur du moxislyte a été observée mais cette amélioration n'est pas cliniquement pertinente et ne concerne que 2 items sur 17.

Amélioration du syndrome de Raynaud

Trois études ont été fournies par le laboratoire dans cette indication. Les posologies étaient supérieures à la posologie recommandée par l'AMM. Ces études ne peuvent être prises en compte par la Commission de Transparence.

4 SERVICE MEDICAL RENDU

4.1 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

4.1.1 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, 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 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.

4.1.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

Les études fournies par le laboratoire ne peuvent être prises en compte par la commission de la Transparence. Une éventuelle quantité d'effet du moxisylyte ne peut donc être précisée dans cette indication.

Compte tenu des données cliniques actuellement disponibles, l'efficacité de moxisylyte n'apparaît pas établie, dans une population de patients dont la pathologie est un concept flou et mal établi.

Pour les effets indésirables : cf 3.2.

Le rapport efficacité/effets indésirables du moxisylyte dans cette indication est mal établi

4.1.3 Place dans la stratégie thérapeutique⁶

La prise en charge des patients doit débiter 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 moxisylyte (efficacité, taille de l'effet) n'est pas établi dans la prise en charge de cette affection.

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

Il n'a pas été trouvé de recommandation préconisant la prescription du moxisylyte dans cette prise en charge.

Le moxisylyte n'a pas de place dans la prise en charge de ces affections.

⁶ Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56 : 1154-66. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology.

4.1.4 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, le moxisylyte ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

4.1.5 Recommandations de la commission de la transparence

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans cette indication.

4.2 Amélioration du phénomène de Raynaud

4.2.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée^{7, 8, 9}

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).

4.2.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

Les études fournies par le laboratoire ne peuvent être prises en compte par la commission de la Transparence. Une éventuelle quantité d'effet du moxisylyte ne peut donc être précisée dans cette indication.

L'efficacité du moxisylyte en termes de réduction de la survenue des troubles trophiques et/ou d'une réduction du nombre de crises n'est pas établie dans le traitement du phénomène de Raynaud.

Pour les effets indésirables : cf 3.2.

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

4.2.3 Stratégie thérapeutique^{7, 8, 9}

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

⁷ NHS : "Prodigy Guidance – Raynaud's phenomenon", 2002

⁸ NHS : « Raynaud's phenomenon », 2006

⁹ Afssaps, « Etudes de la prescription et de la consommation des vasodilatateurs en ambulatoire », septembre 1999

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 1^{ère} 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 Carlytène pour la prise en charge de cette affection.

Aucune recommandation ne préconisant l'emploi de Carlytène 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.

4.2.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi ;
 - de leur place marginale dans la stratégie thérapeutique,
- ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

4.2.5 Recommandations de la commission de la transparence

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans cette indication.

4.3 Conclusions

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans l'ensemble des indications de l'AMM.