



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 :

VASOBRAL, comprimé sécable

Boîte de 30 comprimés (CIP : 339 209-3)

Boîte de 60 comprimés (CIP : 343 183-5)

Boîte de 100 comprimés (CIP : 340 639-8)

VASOBRAL, solution buvable en flacon

1 flacon de 50 ml avec mesurette graduée (CIP: 318 250-4)

Laboratoires CHIESI SA

DIHYDROERGOCRYPTINE A (MESILATE DE)
CAFEINE

liste II

Date de l'AMM :

VASOBRAL, comprimé sécable - 29/05/1995

VASOBRAL, solution buvable en flacon - 06/12/1990

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

DIHYDROERGOCRYPTINE A (MESILATE DE)
CAFEINE

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 du syndrome de Raynaud

1.3. Posologie

Comprimé : ½ à 1 comprimé 2 fois par jour au moment des principaux repas.
Solution buvable : 2 à 4 ml, 2 fois par jour, au moment des principaux repas.

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).

5 études ont été fournies par le laboratoire.

L'étude DEROUESNE (1992) et l'étude LACOMBLEZ (2002) ont été citées mais non fournies. Le laboratoire a fourni les éléments de conclusion suivants :

- Etude DEROUESNE : « Bien que non recevable par les Autorités, étude intéressante pour la partie statistique exploratoire. »
- Etude LACOMBLEZ : « Devant les difficultés de recrutement, les tests psychométriques dont l'échelle de Mac Nair ont été réalisés par le médecin traitant au lieu du psychologue initialement prévu. La divergence des résultats fait apparaître un écueil méthodologique majeur lié aux conditions du recueil des données et remet

en cause l'interprétation des résultats. »

❖ Etude BABEAU¹ (1986) :

Etude randomisée, en double aveugle, versus placebo ayant eu pour objectif l'évaluation de l'efficacité de Vasobral dans les « troubles psycho-comportementaux de la sénescence ».

A l'inclusion, les patients devaient avoir un score sur l'EACG (Echelle d'Appréciation Clinique en Gériatrie) compris entre 3 et 5 pour au moins les 6 premiers items de cette échelle, et pour un total de 11 items sur 17.

La durée de l'étude a été de 3 mois et la quantité administrée de Vasobral de 8 ml, en 2 prises par jour.

350 patients (âge de 60 à 80 ans) ont été randomisés et l'analyse *per protocole* a été réalisée sur 323 patients.

Le critère principal d'efficacité a été l'évolution du score global de l'EACG et le critère secondaire a été le score obtenu sur chacun des 17 items de cette échelle.

La mesure du score EACG a été réalisée à J0 et à J90.

Après 3 mois de traitement, le score global des patients du groupe Vasobral a diminué de $14,4 \pm 0,1$ (J0 : score global = $53,2 \pm 0,7$) et celui du groupe placebo de $11,9 \pm 0,1$ (J0 : score global = $51,7 \pm 0,6$) ($p < 0,04$). Parmi les critères secondaires, une diminution du score de l'EACG significative, en faveur du groupe Vasobral, a été observée pour 4 items sur 17 : vivacité d'esprit, mémoire des événements récents, vertiges et céphalées.

❖ Etude LE PONCIN² (1988) :

Etude randomisée, en double aveugle versus placebo ayant eu pour objectif l'évaluation de l'efficacité du Vasobral chez des patients âgés, non institutionnalisés, présentant des « altérations des fonctions cognitives liées à un vieillissement ».

La durée de l'étude a été de 3 mois et la quantité administrée du Vasobral de 8 ml/jour, en deux prises.

L'évaluation de l'efficacité du traitement a été effectuée par une batterie de tests : questionnaire de Zung, score EACG, échelle de Crocq, échelle de bien-être/mal-être, test de réaction complexe, test du plan de Pacaud, test de rétention visuelle de Benton (VRT), test des chiffres de Weschler, Trail Making Test, test des objets associés et une appréciation de l'élan.

L'évaluation de l'efficacité a été réalisée à J0, J30 et J90.

Aucun critère principal d'efficacité n'a été identifié.

L'analyse *per protocole* a porté sur 50 patients, parmi les 76 randomisés (âgés de 50 à 90 ans).

Les résultats identifient une supériorité significative du Vasobral par rapport au placebo pour ce qui concerne les performances au test de Pacaud ($p < 0,05$) à partir de J30, au trail-making test ($p < 0,01$) et au temps de réaction complexe ($p < 0,05$) à J90.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour l'ensemble des autres tests.

❖ Etude KHALIL³ (1990) :

Etude randomisée, en double aveugle, versus placebo, ayant eu pour objectif l'évaluation des effets du Vasobral sur « les facteurs structurels de la mémoire ». Les patients randomisés (N = 140) étaient atteints de troubles mnésiques isolés d'apparition progressive. L'âge des patients variait de 50 à 85 ans.

La durée de l'étude a été de 3 mois et la quantité administrée du Vasobral de 8 ml/jour, en

¹ Babeau P, Serizet A. Essai thérapeutique randomisé en double insu d'une association de mésylate de dihydroergokryptine et de caféine (Vasobral) en médecine ambulatoire dans les troubles psycho-comportementaux de la sénescence. Sem Hop Paris. 1986; 62 (16) : 1137-42.

² Le Poncin M, Migeon P, Jamot JC, Lesparre B, Volland M, Blanchard B, Grebyl J, Rapin JR. Evaluation clinique et psychométrique de l'activité du Vasobral dans les troubles cognitifs du vieillissement. Sem Hop Paris. 1988 ; 64 (27) : 1893-41.

³ Khalil R, Viallet F, Szymanski-Lieutaud J. Evaluation psychométrique des effets du Vasobral sur les facteurs structurels de la mémoire. Vie méd. 1990 ; 71 (6) : 233-40.

deux prises.

Le critère principal de jugement a été l'évolution des troubles évaluée par une batterie de 7 tests psychométriques (Israel et Ohlmann).

L'analyse *per protocole* a porté sur 114 patients, parmi les 140 randomisés.

Une différence significative de l'évolution du paramètre d'évaluation global a été mise en évidence en faveur du groupe Vasobral ($p < 0,01$).

Commentaires :

Les patients randomisés dans les études fournies par le laboratoire étaient atteints de troubles très hétérogènes. Les populations incluses étaient relativement jeunes, étant donné que les patients étaient inclus dès l'âge de 50-60 ans.

Toutes les analyses ont été réalisées en *per protocole*, et non pas en intention de traiter. L'évaluation de l'efficacité a été réalisée avec des critères multiples augmentant le risque de conclure à tort. Une seule étude a identifié un critère principal de jugement.

La quantité d'effet observée est généralement très faible et n'a pas été observée sur tous les critères testés.

L'ensemble de ces insuffisances méthodologiques ne permet pas de préciser une éventuelle quantité d'effet de Vasobral dans cette indication.

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. De plus, 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. Les études fournies ont été réalisées sur des durées de traitement courtes, or il s'agit de traitements habituellement prescrits 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).

Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud

Cinq études cliniques ouvertes, non contrôlées (Heuberger⁴ et al., Sarrat⁵ et al., Gros⁶ et al., Vinckier⁷ et al. et Allegra⁸ et al.) ont évalué l'efficacité de Vasobral chez les patients avec syndrome de Raynaud.

Compte-tenu de la méthodologie de ces études, de la faible proportion de patients inclus avec un syndrome de Raynaud, et de la présentation des résultats uniquement en intra-groupes, ces études ne sont pas prises en compte par la Commission de la Transparence.

3.2. Effets indésirables

Possibilité de nausées, surtout en cas de prise à jeun.

En raison de la présence de glycérol dans la solution buvable : possibilité de céphalées, troubles digestifs et diarrhée.

⁴ Heuberger et al. « Vasobral et traitement des acrosyndromes », La gazette médicale de France, tome 89, n°26, 1982 ; 3128-3130.

⁵ Sarrat et al. « Acrosyndromes vasculaires et Vasobral », Actualités Thérapeutiques 1983 ; 16 : 585-7.

⁶ Gros et al. « Acrosyndromes vasomoteurs : place et intérêt de la dihydroergokryptine », La visite médicale 1984.

⁷ Vinckier et al. « Appréciation clinique et pléthysmographique avec cooling des effets de la dihydroergokryptine en pathologie microcirculatoire », La gazette médicale 4 janvier 1985, Tome 92

⁸ Allegra et al. « Idiopathic Raynaud's phenomenon : dihydroergocryptine pharmacological role », Giorn. It. Angiol. 1989, Vol IX.

4.1. Amélioration du phénomène de Raynaud

4.1.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée ^{9, 10, 11}

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 est, le plus souvent, 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).

4.1.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Compte-tenu des insuffisances méthodologiques des études fournies par le laboratoire, une éventuelle quantité d'effet de la dihydroergocryptine ne peut être précisée dans cette indication.

L'efficacité de la dihydroergocryptine 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/sécurité de l'association dihydroergocryptine et caféine dans cette indication est donc mal établi.

⁹ NHS : "Prodigy Guidance – Raynaud's phenomenon", 2002.

¹⁰ NHS : « Raynaud's phenomenon », 2006.

¹¹ Afssaps, « Etudes de la prescription et de la consommation des vasodilatateurs en ambulatoire », septembre 1999

4.1.3. Stratégie thérapeutique^{9, 10, 11}

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

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) 2006¹⁰.

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 Vasobral pour la prise en charge de cette affection.

Aucune recommandation ne préconisant l'emploi de Vasobral dans le syndrome de Raynaud et son efficacité étant mal établie, Vasobral n'a pas de place dans la prise en charge de cette affection.

4.1.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi ;
 - de la place marginale dans la stratégie thérapeutique,
- ces spécialités ne présentent 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. 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).

4.2.1. 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.

4.2.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Compte-tenu des insuffisances méthodologiques des études fournies par le laboratoire, une éventuelle quantité d'effet du Vasobral ne peut être précisée dans cette indication.

Compte tenu des données cliniques actuellement disponibles, l'efficacité du Vasobral 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 Vasobral dans cette indication est mal établi.

4.2.3. Place dans la stratégie thérapeutique¹²

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 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 de Vasobral (efficacité, taille de l'effet) n'est pas établi.

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

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

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

¹² 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.

4.2.4. 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, Vasobral ne présente 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. Conclusion

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