



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 juillet 2006

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

- « 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 de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2)
NB : cette indication repose sur des études en faveur d'une amélioration du périmètre de marche »
- « Proposé dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie ».
- « Amélioration des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique en association avec le traitement chirurgical et dans l'attente de celui-ci ou en cas d'impossibilité d'un geste chirurgical »

TRIVASTAL 20 mg, comprimé enrobé
Boîte de 30 comprimés (CIP : 310 860-8)

TRIVASTAL 50 mg L.P., comprimé enrobé à libération prolongée
Boîte de 30 comprimés (CIP: 318 906-7)
Boîte de 100 comprimés (CIP : 318 911-0)

TRIVASTAL INJECTABLE 3 mg/1 ml, solution injectable
12 ampoules de 1 ml (CIP: 316 990-0)

Laboratoires SERVIER

PIRIBEDIL

liste II

Date de l'AMM :

TRIVASTAL 20 mg, comprimé enrobé - 30/08/1991

TRIVASTAL INJECTABLE 3 mg/1 ml, solution injectable - 12/09/1991

TRIVASTAL 50 mg L.P., comprimé enrobé à libération prolongée - 01/10/1990

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. Principe actif

PIRIBEDIL (MESILATE DE)

1.2. Indications remboursables

Formes orales :

- Traitement de la maladie de Parkinson :
 - Soit en monothérapie (traitement des formes essentiellement tremblantes)
 - Soit en association avec la dopathérapie d'emblée ou secondairement, en particulier dans les formes tremblantes.
- 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 de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II)
NB : cette indication repose sur des études en faveur d'une amélioration du périmètre de marche
- Proposé dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie.

La mention « proposé dans » indique que l'indication thérapeutique n'a pas pu être mise en évidence par des essais cliniques, tels qu'ils sont prévus par l'arrêté du 16 décembre 1975.

Forme injectable :

Amélioration des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique en association avec le traitement chirurgical et dans l'attente de celui-ci ou en cas d'impossibilité d'un geste chirurgical.

1.3. Posologie

Formes orales :

- Traitement de la maladie de Parkinson :
 - En monothérapie : 150 mg à 250 mg, soit 3 à 5 comprimés à libération prolongée à 50 mg par jour, ou 7 à 12 comprimés à 20 mg, à répartir en 3 à 5 prises par jour.
 - En complément de la dopathérapie : 80 mg à 140 mg (environ 20 mg de pibédil pour 100 mg de L-dopa), soit 4 à 7 comprimés à 20 mg par jour, à répartir en 3 à 5 prises par jour. Compte tenu du fractionnement des doses, le comprimé à 20 mg est plus adapté.
- Pour l'ensemble des indications, sauf le traitement de la maladie de Parkinson : 1 comprimé à libération prolongée à 50 mg par jour, à prendre à la fin du repas principal, voire 2 comprimés à libération prolongée à 50 mg par jour dans les atteintes les plus sévères, en 2 prises à la fin des 2 principaux repas ; ou 4 comprimés à 20 mg par jour, à répartir en 2 ou 3 prises à la fin des 3 principaux repas.

Ces doses doivent être atteintes de façon progressive : augmenter d'un comprimé tous les 3 jours.

Forme injectable :

Voie IM ou perfusion IV lente.

En injection IM :

- 1 ampoule par jour les 2 premiers jours (cette dose peut être éventuellement fractionnée en 2 demi-ampoules)
- ensuite, 2 ampoules par jour en 2 injections.

En injection IV lente :

- 1 ampoule par jour les 2 premiers jours,
- 2 ampoules par jour les 2 jours suivants,
- ensuite, si nécessaire, 3 ampoules par jour.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION

Avis de la commission du 24 novembre 1999 : Trivastal 20 mg comprimé et 50 mg LP comprimé - Réévaluation

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important dans l'indication :

Traitement de la maladie de Parkinson : soit en monothérapie (traitement des formes essentiellement tremblantes), soit en association à la dopathérapie d'emblée ou secondairement, en particulier dans les formes tremblantes

Par ailleurs, la Commission de la Transparence signale que pour les autres indications de cette spécialité, le niveau de service médical rendu est insuffisant.

Avis de la commission du 24 novembre 1999 : Trivastal, forme injectable - 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.

Avis de la commission du 25 février 2004 : Trivastal 20 mg comprimé et 50 mg LP comprimé - Réévaluation

Le service médical rendu est insuffisant dans l'ensemble des indications thérapeutiques pour justifier une prise en charge, sauf dans le traitement de la maladie de Parkinson où le service médical rendu est modéré.

Avis de la commission du 27 octobre 2004 : Trivastal 20 mg comprimé et 50 mg LP comprimé - Réévaluation dans l'indication « traitement de la maladie de Parkinson »

Le service médical rendu par le piribédil (TRIVASTAL) dans le traitement de la maladie de Parkinson, en monothérapie ou en association avec la lévodopa, est important.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

**Les études versées dans le dossier sont des études qui ont déjà été examinées par la Commission de Transparence en 2004.
Aucune donnée nouvelle supplémentaire n'a été déposée en 2006.**

Traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade II). Cette indication repose sur des études en faveur d'une amélioration du périmètre de marche.

Recommandations pour l'évaluation de l'efficacité :

Le consensus TASC de 2000¹ retient 4 critères d'efficacité pour la prise en charge de la claudication intermittente :

- augmentation de la distance de marche (sans douleur et absolue) évaluée selon un protocole standardisé. L'évaluation du résultat du traitement de la claudication repose préférentiellement sur cette mesure,
- amélioration des symptômes évaluée par un questionnaire fondé sur une classification de la claudication intermittente,
- amélioration de la qualité de vie reposant sur l'utilisation de questionnaires standardisés (SF 36 ou RAND-36),
- preuve objective de la perméabilité des axes artériels revascularisés reposant sur l'utilisation de méthodes d'imagerie.

L'EMA* recommande comme critère principal d'efficacité pour évaluer les médicaments chez les sujets avec une AOMI de stade II : la distance de marche sur tapis roulant, distance initiale de claudication (ICD, c'est-à-dire la distance pouvant être parcourue sans douleur) en premier choix car plus proche de la « vraie vie » et distance absolue de claudication (ACD) en complément, car moins subjective. L'EMA recommande, pour une épreuve sur tapis roulant, une vitesse de 3.2 km/h et une pente à 12%.

**Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of peripheral arterial occlusive disease" - CPMP/EWP/714/98 rev 1, avril 2002*

Pour évaluer l'efficacité des produits en prévention des événements ischémiques chez les patients atteints d'AOMI, quel que soit le stade, l'EMA recommande un critère principal d'efficacité pouvant être constitué d'un ou plusieurs des critères suivants :

- mortalité toute cause ou cardiovasculaire,
- morbi-mortalité cardiovasculaire : infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, décès vasculaires,
- amputations majeures (critère recommandé essentiellement dans les AOMI de stade III-IV, dans un critère composite).

¹ TransAtlantic Inter-Society Consensus. Management of peripheral arterial disease (PAD). J Vasc Surg 2000;31(1 Pt 2):S1-S296

- Etudes cliniques examinées par la Commission de Transparence en 1999 :

Une étude² (Bagliani, Argentero 1979), conduite en ouvert, donc potentiellement biaisée, monocentrique, a évalué l'efficacité et la tolérance du piribédil forme retard LP 50 mg ou en forme injectable chez des patients (n=48) ayant une AOMI à différents stades d'évolution (II, III ou IV de la classification de Fontaine) ou un syndrome de Raynaud.

Le piribédil forme retard LP 50 mg ou en forme injectable a été comparé à l'angiocyclusol forme orale ou injectable respectivement.

Le choix de ce comparateur n'est pas pertinent pour la commission de la transparence, car il n'est pas commercialisé en France.

La répartition des traitements en fonction des différents stades d'AOMI n'est pas connue ; aussi, l'utilisation du piribédil oral se limitant aux patients avec une AOMI de stade II et la forme injectable aux patients avec poussée ischémique, il est impossible de s'assurer du respect des indications de ces spécialités dans cette étude.

Compte-tenu de l'hétérogénéité des patients inclus dans cette étude ancienne et de sa réalisation en ouvert, les résultats ne peuvent pas être pris en compte par la Commission de la transparence.

Une étude³ (Cristol, 1979) randomisée, en double aveugle a comparé l'efficacité du piribédil 80 mg/j au placebo, après 1 mois de traitement, chez des patients ayant une AOMI au stade II.

Le critère de jugement était la distance de marche maximale (DMM) après une épreuve d'effort sur tapis roulant .

Les résultats en faveur du piribédil (augmentation de la DMM) ne sont exprimés que sous forme qualitative, présentation qui ne peut être retenue par la Commission de la Transparence ; leur pertinence clinique ne peut pas être évaluée, d'autant que l'effectif est de taille très limitée (n= 30).

² Bagliani, Argentero et al. "Le piribédil dans le traitement des artériopathies oblitérantes chroniques périphériques des membres inférieurs", Psychologie médicale, 1979, 11, 135-140.

³ Cristol et al. "Etude à double insu contre placebo avec épreuve d'effort sur tapis roulant" Psychologie médicale, 1979, 11, 129-133.

Amélioration des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique en association avec le traitement chirurgical et dans l'attente de celui-ci ou en cas d'impossibilité d'un geste chirurgical (piribédil injectable)

Pas de nouvelles données cliniques déposées en 2006 dans cette indication.

- Etudes cliniques déjà analysées par la Commission de Transparence en 1999 :
L'étude Bagliani et al., décrite ci-dessus, avait été déposée pour la forme injectable de Trivastal.

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).

Pas de nouvelles données cliniques déposées en 2006 dans cette indication.

- Etudes cliniques déjà analysées par la Commission de Transparence en 1999 et en 2004 :

❖ L'étude BARTOLI (1976)⁴ :

Etude monocentrique, randomisée en double aveugle ayant pour objectif l'évaluation de l'efficacité du piribédil versus placebo chez des sujets âgés atteints « d'insuffisance cérébrovasculaire ». La durée de l'étude a été de 3 mois et la posologie du piribédil de 120 mg/j.

Les patients étaient âgés de 60 à 93 ans (N = 60). « L'insuffisance cérébrovasculaire » a été caractérisée par un des troubles suivants : troubles de la concentration et de la mémoire, céphalées, vertiges et acouphènes, anxiété, dépression et détérioration du comportement, avec symptômes stables.

Les critères de jugement de l'étude étaient au nombre de 18. Aucun critère principal n'a été identifié. La posologie du piribédil était hors AMM (posologie maximale recommandée : 100mg/j)

L'hétérogénéité des patients inclus dans cette étude ancienne, la multiplicité des critères d'évaluation, et la posologie du piribédil hors AMM ne permettent pas de prendre en compte les résultats de cette étude.

❖ L'étude SCHOLING (1978)⁵ :

Etude randomisée en double aveugle versus placebo ayant pour objectif l'évaluation de TRIVASTAL[®] 50 mg LP dans le traitement du psychosyndrome neuro-vasculaire du sujet âgé.

La durée de l'étude a été de 14 semaines et la posologie du Trivastal LP 50 mg de 1 comprimé par jour.

39 patients, âgés de 50 à 70 ans, ont été randomisés. Selon les auteurs, ils présentaient une insuffisance circulatoire cérébrale conduisant à des symptômes divers : vertiges, acouphènes, céphalées, troubles de la concentration et de l'attention, trouble du sommeil.

L'efficacité a été évaluée à partir de tests psychométriques : seuil de fusion lumineuse, temps de réaction (Weiner), formation d'analogies (test d'Amthauer), fluidité verbale, souplesse intellectuelle (Guilford), échelle d'autoappréciation et fonctions mnésiques (test de mémoire de Weschler) ; et d'un questionnaire clinique : évaluation des acouphènes, des vertiges, des troubles de la mémoire et du sommeil et des céphalées.

A J98, une amélioration significative des manifestations cognitives (vigilance et attention, faculté d'adaptation de la pensée à des nouvelles tâches, fluidité verbale, capacités mnésiques) et neurosensorielles (vertiges, acouphènes) a été observée dans le groupe Trivastal ($p \leq 0,05$).

Cette analyse a porté sur les résultats observés chez seulement 34 patients, dont 18 dans le bras traité par piribédil. Les critères de jugement étaient multiples. Aucun critère principal n'a été identifié.

La pertinence clinique des différences observées n'est par argumentée. L'hétérogénéité des patients inclus et l'effectif réduit de cette étude rendent difficile l'interprétation de ces résultats par la Commission de Transparence.

⁴ Bartoli et al. "Controlled trial of piribedil in the treatment of cerebrovascular insufficiency", La Clinica terapeutica July 1976 ; 78 : 141-151.

⁵ Scholing et al. "Essai contrôlé du Trivastal retard 50 dans le traitement du psychosyndrome neuro-vasculaire : étude en double-insu, exploitation statistique des résultats", Sciences médicale 1978, n°40, 1 à 8.

❖ L'étude SCHOLING (1982)⁶ :

Etude monocentrique, randomisée en double aveugle ayant comparé l'efficacité du piribédil à celle de la vincamine chez des patients âgés de 55 à 75 ans atteints de troubles psycho-intellectuels variés (troubles de la mémoire, troubles du sommeil, psycho-rigidité, agitation ou labilité affective) et de troubles somatiques divers (vertiges, céphalées, palpitations, ...).

La durée de l'étude a été de 14 semaines, les posologies du piribédil et de la vincamine ont été de 60 mg/j.

84 patients ont été randomisés.

L'efficacité a été évaluée par neuf tests psychométriques, avant le début du traitement et à la fin de la durée de l'étude. Le critère principal de jugement reposait sur cette batterie de 9 tests psychométriques.

L'hétérogénéité des patients inclus rend toute conclusion impossible sur cette étude à l'effectif et à la durée limités.

Il n'y avait pas de bras placebo dans cette étude.

❖ L'étude URSAIA (1983)⁷ :

Etude monocentrique en groupes parallèles, randomisée, contrôlée ayant comparé l'efficacité du piribédil à celles de l'association vincamine et papavérine sur les symptômes associés à « la cérébroopathie vasculaire » chez des sujets âgés.

Les patients inclus (n=30, âge moyen = 72,5 ans) avaient une « insuffisance cérébrovasculaire » avec des symptômes divers tels que céphalées, troubles de l'équilibre, acouphènes, troubles visuels, moteurs, tremblements, dysarthrie et dysphasie.

La durée de l'étude a été de 2 mois, la posologie du piribédil a été de 50 mg/j, et les posologies de l'association vincamine/papavérine ont été respectivement de 30 mg/j et de 150 mg/j.

L'évaluation reposait sur des tests psychométriques réalisés en aveugle (échelle de WAIS pour adulte, habilité motrice) et sur les symptômes cliniques. Aucun critère principal n'a été identifié.

L'évaluation a été faite avant le début du traitement, après 30 jours et après 60 jours.

Les fonctions cognitives du sujet âgé ont été significativement améliorées suivant des tests psychométriques après administration du piribédil. Un résultat en faveur du piribédil a été observé sur les céphalées, les troubles de l'équilibre, les acouphènes et troubles visuels.

Il n'y avait pas de bras placebo dans cette étude.

Le choix de l'association vincamine/papavérine comme comparateur dans cette indication n'a pas été démontré et sa pertinence n'est pas argumentée.

La durée courte de l'étude, l'effectif restreint et la multiplicité des critères d'évaluation ne permettent pas à la Commission de Transparence de prendre en compte les résultats de cette étude.

❖ L'étude NAGARAJA (2001)⁸ :

Etude randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo ayant évalué l'efficacité du piribédil chez des patients atteints d'un « Mild Cognitive Impairment » avec à l'inclusion un score du Mini Mental State Examination (MMSE) compris entre 21 et 25.

La durée de l'étude a été de 3 mois et la posologie du piribédil de 50 mg/jour.

60 patients ont été randomisés.

Le critère principal d'efficacité était l'amélioration du score MMSE.

Les mesures d'efficacité ont été faites à J30, J60 et J90.

⁶ Scholing et al. "Etude en double-insu, par tests psychométriques Trivastal contre produit de référence", Tempo médical, octobre 1982 ; 114 : 36-40.

⁷ Ursaia et al "Studio clinico e psicométrico controllato sull'efficacia del piribedil ritardo in soggetti anziani affetti da involuzione cerebrale senile", Giorn. Geront. 1983 ; 481 : 481-491.

⁸ Nagaraja et al. "Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment", Am J. Psychiatry 2001 ; 158 : 1517-1519.

Après un mois et deux mois de traitement, l'augmentation du score MMSE n'a pas été significativement différente entre le groupe placebo et le groupe piribédil.

Après 3 mois de traitement, le score MMSE a été significativement augmenté dans le bras piribédil par rapport à celui observé dans le bras placebo ($p < 0,01$).

Dans cette étude, il n'y a pas eu de tests psychométriques pour différencier le « Mild Cognitive Impairment » des troubles de mémoire liés au vieillissement ou à un début de démence. Cependant les patients déments (diagnostic clinique selon le DSM IV) ont été exclus.

L'effectif de cette étude était très réduit, et la durée de traitement a été courte alors que ce traitement est destiné à être prescrit au long cours. L'analyse des résultats n'a porté que sur 27 patients, dont 19 dans le bras traité par piribédil.

Les résultats observés ne peuvent donc être pris en compte par la Commission de Transparence.

Proposé dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie

- Aucune nouvelle donnée clinique n'a été déposée dans cette indication.
- Etudes cliniques déjà analysées par la Commission de Transparence en 1999 et en 2004 :

- ❖ L'étude Bianchi-rossi (1986)⁹

Une étude a inclus 70 patients ayant une dégénérescence maculaire sénile (syndrome de Irvine-Gass), un œdème maculaire cystoïde de la rétinopathie diabétique, une maculopathie liée à une myopie dégénérative, ou un pseudophore maculaire.

Compte tenu de l'hétérogénéité des patients inclus, du schéma posologique retenu non préconisé par l'A.M.M., de l'absence d'identification d'un critère principal d'évaluation, des critères de jugement multiples (acuité et champ visuel, test de Amsler, test du stress oculaire, test de Ishihara pour les couleurs, tonométrie et fluoroangiographie), et de l'absence de présentation de la méthode statistique, les résultats de cette étude ne peuvent être pris en compte par la Commission de Transparence.

- ❖ L'étude Tomkin 1979¹⁰

Etude monocentrique de phase II d'une durée de 6 mois versus placebo ayant évalué l'efficacité du piribédil chez des patients atteints d'une dégénérescence maculaire lié à l'âge (DMLA).

Compte tenu du très faible effectif (N = 9), des critères de jugement variés, de l'absence de méthode statistique, de l'indication de DMLA (hors AMM), les résultats de cette étude de phase II ne peuvent être pris en compte par la Commission de Transparence.

3.2. Effets indésirables

Les manifestations suivantes peuvent survenir :

- Troubles digestifs mineurs (nausées, vomissement, flatulence), qui peuvent disparaître, notamment en ajustant la posologie individuelle.
- Une somnolence a été rapportée lors du traitement par piribédil. Dans de très rares cas, une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés.
- Plus rarement, des troubles psychiques tels que confusion ou agitation ont été notés, disparaissant à l'arrêt du traitement.
- Exceptionnellement, troubles tensionnels (hypotension orthostatique), ou instabilité tensionnelle.
- Comprimé à libération prolongée à 50 mg : en raison de la présence de rouge de cochenille, risque de réactions allergiques.

⁹ Bianchi-Rossi et al. "Traitement de la dégénérescence et de l'œdème maculaires par le piribédil". Ann Ottalmol Clin Ocul. 1986 ; 112 (8) : 651-4.

¹⁰ Tomkin et al. "Rapport préliminaire sur une étude contrôlée contre placebo de Trivastal (piribédil) dans la dégénérescence maculaire" Psychologie médicale, 1979, 11, 79-83.

3.3. Conclusion

Traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade II). Cette indication repose sur des études en faveur d'une amélioration du périmètre de marche.

Les deux études fournies par le laboratoire sont de qualité méthodologique insuffisante. Les données issues de ces études ne permettent pas de préciser une éventuelle quantité d'effet du piribédil dans cette indication.

Amélioration des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique en association avec le traitement chirurgical et dans l'attente de celui-ci ou en cas d'impossibilité d'un geste chirurgical (piribédil injectable)

La seule étude fournie par le laboratoire est de qualité méthodologique insuffisante. Les données issues de cette étude ne permettent pas de préciser une éventuelle quantité d'effet du piribédil injectable dans cette indication.

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 donc pu inclure des patients déments (hors indication DIPSA), à l'exclusion de l'étude NAGARAJA (2001). 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 du diagnostic différentiel.

Les résultats observés sont donc difficilement interprétables et extrapolables aux patients relevant des seules indications du piribédil (TRIVASTAL).

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.

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). 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.

Ces outils n'ont pas toujours été utilisés dans les études fournies.

Enfin, les études présentées n'ont pas apprécié l'efficacité 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.

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

Proposé dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie

Les données fournies par le laboratoire ne permettent pas de préciser une éventuelle quantité d'effet du piribédil dans cette indication.

4 SERVICE MEDICAL RENDU

4.1. Traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade II). Cette indication repose sur des études en faveur d'une amélioration du périmètre de marche

4.1.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19)

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères à destination des membres inférieurs, qui entraîne une perte de charge hémodynamique, avec ou sans traduction clinique, et dont le meilleur témoin est la chute de l'index de pression systolique (IPS).

On distingue plusieurs stades fonctionnels de l'AOMI (classification de Leriche et Fontaine) :

- stade I (asymptomatique),
- stade II (ischémie d'effort responsable d'une claudication intermittente),
- stade III (ischémie permanente responsable de douleurs du décubitus),
- stade IV (troubles trophiques : ulcérations et/ou nécroses tissulaires).

Les spécialités étudiées ne sont indiquées que dans l'AOMI au stade II.

La claudication intermittente traduit l'inadéquation des besoins des muscles impliqués dans l'exercice au débit artériel disponible pour ces muscles. L'AOMI au stade II est une manifestation de la maladie athéromateuse à prédominance masculine, plus fréquente chez le sujet âgé (prévalence située, selon les auteurs, entre 2 et 6 % des hommes de plus de 60 ans et chez 2% des femmes). Cette prévalence augmente avec l'âge. Seuls 5% des patients présentent une claudication intermittente.

L'AOMI au stade II peut avoir des conséquences fonctionnelles graves (handicap, amputation, perte d'autonomie) et altérer la qualité de vie.

L'AOMI au stade II n'engage pas en elle-même immédiatement le pronostic vital mais est associée à un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaires en raison d'atteintes athéromateuses coronaires et cérébrales concomitantes.

L'incidence des complications systémiques augmente avec la sévérité de l'AOMI, mais chez le patient asymptomatique, la mortalité cardiovasculaire est déjà de 2% par an, l'incidence annuelle de l'infarctus du myocarde est de 3% par an et celle des AVC de 1 à 2% par an. La présence de facteurs de risques athéromateux tels que le tabagisme, le diabète, les dyslipidémies, l'hypertension influe sur la progression de l'AOMI.

L'évolution de l'AOMI au stade II est, dans la grande majorité, des cas favorable. À 5 ans, 50 à 75 % des patients claudicants sont stables, voire améliorés du fait du développement

¹¹ Jackson et al. « antithrombotic therapy in peripheral arterial disease », Chest, 2001, 119, 283-299.

¹² Burns et al. « Management of peripheral arterial disease in primary care », BMJ, 2002, 326, 584-588.

¹³ ACC/AHA, Guidelines for management of patients with peripheral arterial disease », 2006.

¹⁴ The Dutch college of general Practitioners «NHG Practice Guideline : Peripheral arterial disease», december 1999.

¹⁵ Canadian cardiovascular society « consensus conference : peripheral arterial disease », 2005.

¹⁶ Clagett et al. «Antithrombotic therapy in peripheral arterial disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy», Chest 2004 Sep;126(3 Suppl):609S-26S

¹⁷ Prise en charge de l'artériopathie chronique athéroscléreuse des membres inférieurs, HAS 2006.

¹⁸ Carpentier et al. « Epidémiologie de l'artériopathie des membres inférieurs d'origine athéromateuse », Arch. Mal. Cœur et vaisseaux, tome 98, octobre 2005.

¹⁹ Leng GC et al., « Exercise for intermittent claudication », The Cochrane collaboration, april 2000.

d'une circulation collatérale. 25 % environ des claudicants s'aggravent, essentiellement au cours de la première année suivant le diagnostic (7-9 %). Le pourcentage de patients nécessitant une revascularisation va de 3 à 22 % selon les séries et les populations étudiées.

Le risque de progression vers l'ischémie nécessitant des amputations est d'environ 2% par an.

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 prise en compte par la commission de la Transparence. Une éventuelle quantité d'effet du piriédil ne peut donc être précisée dans cette indication.

Malgré la durée de commercialisation de ces spécialités, aucun élément ne permet de documenter son efficacité en pratique réelle.

Il n'existe pas de données permettant de comparer directement l'effet symptomatique du piriédil à celui d'autres vasoactifs ou à celui des antalgiques.

On ne dispose que de données parcellaires chez des patients bénéficiant par ailleurs d'une prise en charge optimale (sevrage tabagique, programmes d'entraînement à la marche, traitement antiagrégant et par statines).

Il n'existe pas de données permettant de mesurer l'impact du piriédil sur la morbidité ou la mortalité des patients atteints d'AOMI au stade II.

Pour juger de l'intérêt thérapeutique de ces résultats, il convient d'abord de prendre en compte, l'importance de la différence observée par rapport au placebo (une différence de plus de 30% est considérée comme cliniquement significative par le CHMP) mais aussi l'importance du handicap de départ.

Toutefois, la Commission de la Transparence privilégie la prise en compte de la quantité d'effet, et par conséquent le bénéfice du traitement en valeur absolue plutôt que l'augmentation relative de la distance de marche.

Pour les effets indésirables : cf 3.2.

Le rapport efficacité/effets indésirables du piriédil (TRIVASTAL) est mal établi.

4.1.3 Place dans la stratégie thérapeutique ^(11, 12, 13, 14,15, 16, 17, 18, 19, 20, 21)

Le patient claudicant a un risque cardio-vasculaire élevé.

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI au stade de claudication intermittente (ischémie d'effort, à la mise en charge, se manifestant aux membres inférieurs par une claudication pure sans symptômes au repos) a deux objectifs :

- l'identification et le traitement des facteurs de risque cardio-vasculaire associés (tabagisme, diabète, hypertension, dyslipidémies ...) pour ralentir la progression de l'athérosclérose et prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires graves, voire mortels (accidents vasculaires cérébraux et infarctus du myocarde) qui grèvent

²⁰ « Recommandations de la société française de cardiologie concernant la pratique de la réadaptation cardiovasculaire chez l'adulte » Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, tome 95, n°10, octobre 2002.

²¹ Hankey et al. "Medical treatment of peripheral disease", JAMA février, 1, 2006 ; 295 : 547-553.

- lourdement le pronostic du claudicant et représente la mesure la plus importante.
- l'amélioration fonctionnelle de la claudication et de la qualité de vie qui en résulte.

- Prise en charge systémique (prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires):

La prise en charge de ces patients artéritiques repose sur une prise en charge globale associant :

1/ Prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires associés :

- le tabagisme (sevrage tabagique),
- la surcharge pondérale (valeur cible IMC<25kg/m²),
- le diabète (valeur cible HbA1C < 6,5%) ,
- les dyslipidémies,
- l'hypertension artérielle.

2/Activité physique²⁰ :

L'entraînement à la marche augmente le périmètre de marche (en moyenne 150%) et améliore la qualité de vie. Cette activité doit être pratiquée quotidiennement pendant au moins 30 minutes et doit être proposée à chaque fois que possible.

3/Prévention des complications cardiovasculaires :

Les patients atteints d'AOMI sont à haut risque cardiovasculaire et nécessitent une prise en charge au long cours associant les trois types de traitement suivants :

- un antiagrégant : aspirine à faible dose (75 à 160 mg/j) qui permet de réduire la mortalité chez ces patients ou clopidogrel (75 mg/j)
- une statine (valeur cible LDL<1g/l, équivalent de la prévention secondaire).
- un IEC, en augmentant progressivement les doses sous surveillance de la pression artérielle et de la créatininémie (démonstré avec le ramipril à 10 mg /j qui permet de réduire la mortalité chez les patients présentant une artériopathie des membres inférieurs) ou un bêta-bloquant.

- Prise en charge symptomatique : les traitements chirurgicaux et médicamenteux :

1/ Revascularisation endovasculaire ou chirurgicale :

En cas de handicap sévère, lorsqu'un programme d'entraînement à la marche n'est pas possible ou en cas d'absence de réponse à l'exercice physique après 3 mois, ou en cas de perturbations importantes des activités quotidiennes, se pose la question d'un geste de revascularisation. L'indication de revascularisation peut être posée plus précocement en cas de lésions sévères menaçantes sans possibilité de développement d'une collatéralité.

2/Les vasodilatateurs

L'objectif du traitement médicamenteux de la claudication intermittente est de réduire la gêne fonctionnelle et donc d'améliorer la qualité de vie, notamment par une augmentation de la distance de marche.

Selon les recommandations de la HAS, il n'existe pas d'étude ayant montré un effet positif des vasodilatateurs sur les complications systémiques de la maladie, ni sur la prévention à long terme de la dégradation artérielle du membre et le risque d'amputation.

Pour information :

Le cilostazol (sans AMM en France) permet d'améliorer de 35 à 109% le périmètre de marche et d'améliorer les symptômes.

Selon les recommandations de la HAS, le cilostazol est significativement supérieur

($p < 0,001$) au placebo sur des critères intermédiaires seulement (pour le critère distance de marche avec un effet-taille de l'amélioration qui va jusqu'à 2,15 après 3 mois de traitement) mais n'est pas statistiquement différente du placebo pour la distance de gêne. Le cilostazol est recommandé par les recommandations américaines (ACC/AHA 2006).

3/Les statines :

Parmi les hypolipémiants, seules les statines ont montré un effet bénéfique dans l'artériopathie des membres inférieurs. La simvastatine et l'atorvastatine ont été les deux molécules les plus étudiées. À côté de leur effet bénéfique systémique sur les événements cardio-vasculaires et la mortalité, toutes deux ont démontré, à un an, un effet bénéfique sur la gêne fonctionnelle des membres inférieurs. Ces molécules sont actuellement sous-utilisées chez les patients atteints d'AOMI.

Certaines études suggèrent un effet des statines, qu'il reste à confirmer, sur la distance de marche.

4.1.4 Intérêt en termes de santé publique

Si l'AOMI est potentiellement grave, le piribédil ne traite pas les formes graves de la maladie. Les données fournies ne permettent pas de juger de l'importance du handicap des patients chez lesquels le médicament permet d'améliorer la distance de marche sans douleur.

Le piribédil ne prévient pas les accidents ischémiques et n'a pas montré d'impact sur la morbidité ni sur la mortalité.

La démonstration de son effet sur la qualité de vie est discutable et cet effet n'est pas quantifié.

La quantité d'effet du médicament est faible et de pertinence clinique discutable.

En l'état actuel des connaissances, le piribédil n'a pas d'intérêt de santé publique.

4.1.5 Recommandations de la commission de la transparence

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

Remarque de la Commission de la Transparence :

Le service médical rendu de ces spécialités est insuffisant dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade II) pour l'ensemble de la population concernée par cette indication, quelles que soient les modalités de prise en charge par l'assurance maladie.

4.2 Amélioration des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique en association avec le traitement chirurgical et dans l'attente de celui-ci ou en cas d'impossibilité d'un geste chirurgical (piribédil injectable)

4.2.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée ^{22, 23, 24}

L'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est l'expression d'une pathologie artérielle générale, l'athérosclérose, affectant d'autres territoires : artères coronaires, cérébrales, rénales, digestives ainsi que l'aorte.

Les lésions occlusives des artères des membres inférieurs évoluent de façon aiguë ou chronique. L'ischémie permanente chronique (ou ischémie critique) est définie par l'association de douleurs de décubitus ou de troubles trophiques depuis au moins 15 jours à une pression artérielle systolique inférieure à 50 mmHg à la cheville ou à 30 mmHg à l'orteil. L'ischémie chronique sévère entraîne des douleurs permanentes associées ou non à des troubles trophiques.

L'ischémie aiguë due à une embolie artérielle ou à une thrombose athéromateuse, entraîne une interruption du flux artériel du membre. Elle est observée chez 0,5 à 1 pour mille patients atteints d'AOMI.

Dans les formes les plus sévères, l'ischémie conduit à la nécrose et à la gangrène du membre.

L'ischémie sévère des membres inférieurs peut donc engager le pronostic vital ; elle peut entraîner un handicap sévère et une altération marquée de la qualité de vie.

4.2.2 Rapport efficacité/effets indésirables

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique qui vise à l'amélioration des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique.

Compte-tenu des insuffisances méthodologiques de l'étude fournie par le laboratoire, une éventuelle quantité d'effet du piribédil, administré par voie injectable, ne peut être précisée dans cette indication.

L'efficacité du piribédil dans cette indication est mal établie.

Le piribédil administré par voie injectable n'a démontré ni efficacité sur le délai d'apparition ou de cicatrisation des troubles trophiques, ni qu'il permettait de retarder le recours à une chirurgie mutilante (amputation du membre).

Son effet antalgique est mal documenté.

Pour les effets indésirables : cf 3.2.

Le rapport efficacité/effets indésirables du piribédil, administré par voie injectable, dans cette indication est mal établi.

²² Etude de la prescription et de la consommation des vasodilatateurs en ambulatoire. Afssaps. Septembre 1999.

²³ The American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, "ACC/AHA Guidelines for management of patients with peripheral arterial disease", 2006.

²⁴ Prise en charge de l'arthériopathie chronique athéroscléreuse des membres inférieurs, HAS 2006.

4.2.3 Stratégie thérapeutique^{22, 23, 24}

Chez le patient avec un membre inférieur en ischémie permanente chronique, l'objectif thérapeutique immédiat est le sauvetage du membre.

En effet, en l'absence de revascularisation, la plupart des patients ayant une ischémie chronique sévère ont un risque élevé d'amputation à 6 mois.

Le contrôle de la douleur est également très important.

La prise en charge des patients atteints d'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs doit tenir compte du stade évolutif, de la gêne, de la douleur et du handicap.

Le risque cardio-vasculaire général est très élevé et sa prise en charge doit tenir compte des facteurs de risque cardiovasculaire, en particulier le tabagisme, un diabète, une hypertension artérielle et une dyslipidémie.

La prise en charge de l'ischémie sévère (chronique ou aiguë) nécessite une prise en charge pluridisciplinaire, médicale, radiologique et chirurgicale.

o Prise en charge globale des patients avec ischémie chronique

1. Bilan pré-thérapeutique :

La prise en charge d'un patient au stade d'ischémie permanente chronique nécessite une hospitalisation en milieu spécialisé (services de médecine vasculaire) ainsi qu'un environnement de soins infirmiers et de réadaptation spécialisés.

2. Chirurgie et traitement endovasculaire :

• Revascularisation :

Compte tenu du risque majeur d'amputation, la revascularisation s'impose chaque fois qu'elle est possible, après évaluation du rapport bénéfices/risques du geste chirurgical (sauvetage du membre inférieur).

• Angiographie :

Une angiographie (conventionnelle ou angio-RM ou angioscanner) est nécessaire en complément de l'écho-Doppler pour choisir la meilleure solution thérapeutique.

3. Les traitements :

Au stade de l'ischémie critique, le traitement médical est le complément nécessaire de la revascularisation. Il comprend notamment :

- la lutte contre la douleur ;
- le contrôle de l'équilibre hémodynamique général, de l'état ventilatoire et de l'état nutritionnel ;
- la prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique (HBPM), des escarres et des rétractions ;
- le contrôle des surinfections ;
- le repos au lit.

• Prostaglandines et vasodilatateurs :

Les perfusions de prostaglandines sont proposées en cas d'impossibilité de revascularisation ou d'insuffisance de résultat. En l'absence de preuve définitive de leur efficacité, leur prescription ne doit pas conduire à laisser passer le moment optimal d'une amputation. A l'heure actuelle, l'effet thérapeutique des vasodilatateurs dans le traitement des patients ischémiques n'est pas suffisamment démontré.

- **Antiagrégants :**

Dans les suites immédiates de la mise en place d'une endoprothèse pour AOMI, un traitement associant aspirine (75 à 160 mg/j) et clopidogrel peut être proposé pendant les premières semaines. Au-delà, du fait de l'artériopathie et du risque cardio-vasculaire élevé, le traitement antiagrégant (soit aspirine, soit clopidogrel) est poursuivi au long cours.

Chez les patients ayant bénéficié d'un pontage sous-inguinal, un traitement antiagrégant au long cours est indiqué du fait du risque cardio-vasculaire élevé, mais aussi en raison de son efficacité dans la prévention de l'occlusion des pontages.

- **Antivitamines K**

Les antivitamines K ne donnent pas de résultats supérieurs à ceux de l'aspirine à faible dose après un pontage sous-inguinal, mais leur risque hémorragique est beaucoup plus élevé (grade B). L'association antivitamine K (INR cible : 2 à 3) et aspirine à faible dose a démontré son efficacité en cas de pontage veineux sous-inguinal à haut risque d'occlusion et d'amputation (matériel veineux de mauvaise qualité, lit d'aval déficient, difficulté technique), mais doit être discutée en raison du risque hémorragique accru, et restreinte à une durée limitée habituellement inférieure à 1 an.

4. Réadaptation

Les soins infirmiers et la réadaptation font partie intégrante de la prise en charge des patients en ischémie critique, notamment l'adaptation posturale, la lutte contre l'œdème et la douleur, la prévention de la maladie thrombo-embolique, des rétractions et des escarres.

- Prise en charge globale des patients avec ischémie aiguë

En dehors du recours à la chirurgie vasculaire de reconstruction ou à l'angioplastie, la prise en charge des patients atteints d'ischémie aiguë comprend la prescription d'héparine (avec relais si besoin par un antivitamine K), voire d'un agent thrombolytique ou de l'iloprost et d'antalgiques en assurant un volume sanguin suffisant.

En conséquence, et en l'absence de données de morbi-mortalité et de qualité de vie, le piroxicam n'a pas de place dans la prise en charge de l'ischémie sévère des membres inférieurs.

4.2.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi ;
- de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique,

cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

4.2.5 Recommandations de la commission de la transparence

Le service médical rendu de cette spécialité est insuffisant dans cette indication.

Remarque de la Commission de la Transparence :

Le service médical rendu de cette spécialité est insuffisant dans « Amélioration des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique en association avec le traitement chirurgical et dans l'attente de celui-ci ou en cas d'impossibilité d'un geste chirurgical » pour l'ensemble de la population concernée par cette indication, quelles que soient les modalités de prise en charge par l'assurance maladie.

4.3 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).

4.3.1 Caractère habituel de gravité des affections traitées

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.

4.3.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

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

Compte tenu des données cliniques actuellement disponibles, l'efficacité du piribédil 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 piribédil est mal établi.

4.3.3 Place dans la stratégie thérapeutique²⁵

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

Le piribédil 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 du piribédil dans cette prise en charge.

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

²⁵ 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.

4.3.4 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 piribédil ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

4.3.5 Recommandations de la commission de la transparence

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

4.4 Proposé dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie

4.4.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Le libellé de l'indication « manifestations ischémiques en ophtalmologie » regroupe des affections ophtalmologiques variées, notamment les affections vasculaires de la rétine ou les atteintes de la circulation choroïdienne. Ces affections n'engagent pas le pronostic vital mais peuvent entraîner parfois une dégradation marquée de la qualité de vie et un handicap.

4.4.2 Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités à base de piribédil entrent dans le cadre d'un traitement à visée 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 piribédil ne peut donc être précisée dans cette indication.

Pour les effets indésirables : cf 3.2.

Le rapport efficacité/effets indésirables du piribédil est mal établi.

4.4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Les manifestations ischémiques en ophtalmologie sont rencontrées à l'occasion d'affections variées.

Les stratégies thérapeutiques de prise en charge de la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) et du glaucome à pression normale ne sont pas abordées dans cet avis, dans la mesure où ces spécialités ne possèdent pas ces indications.

Compte tenu des données disponibles et de l'absence de recommandation préconisant l'emploi du piribédil « proposé dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie », sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée.

4.4.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité mal établie ;
- d'une place non établie dans la stratégie thérapeutique,

ces spécialités à base de piribédil ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

4.4.5 Recommandations de la commission de la transparence

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

4.4 Conclusion

Le service médical rendu de ces spécialités est insuffisant dans les indications réévaluées :

- « 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 de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2)
NB : cette indication repose sur des études en faveur d'une amélioration du périmètre de marche »
- « Proposé dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie ».
- « Amélioration des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique en association avec le traitement chirurgical et dans l'attente de celui-ci ou en cas d'impossibilité d'un geste chirurgical »