

AVIS DE LA COMMISSION

Avis du 25 février 2004

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale du 4 août 2003, la Commission réexamine les spécialités :

TRIVASTAL 20 mg, comprimés enrobés
Boîte de 30

TRIVASTAL 50 mg L.P, comprimés enrobés à libération prolongée
Boîte de 30

Laboratoires SERVIER

piribédil

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

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

piribédil

1.2. Indications remboursables

- Traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade 2). Cette indication repose sur des études en faveur d'une amélioration du périmètre de marche.
- 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 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.
- Proposé dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie.

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1 Traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade 2). Cette indication repose sur des études en faveur d'une amélioration du périmètre de marche.

Pas de nouvelles données cliniques déposées en 2003 dans cette indication.

Analyse des données déposées en 1999 :

Deux études (BAGLIANI, ARGENTERI, 1979) conduites « en ouvert », donc potentiellement biaisées, monocentriques et ayant inclus des patients ayant une AOMI ou un syndrome de Raynaud sont disponibles.

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

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

En l'absence de bras contrôle placebo, compte tenu de la méthodologie retenue et de l'hétérogénéité des patients inclus, aucune conclusion ne peut être tirée de ces études anciennes.

Un essai croisé randomisé à double insu (CRISTOL, 1979) d'une durée de 1 mois a comparé l'efficacité du piribédil 80 mg/j au placebo 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 ; il est impossible d'évaluer leur pertinence clinique, d'autant que l'effectif est de taille très limité (N= 30).

2.2 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).

Analyse des données déposées en 1999 :

- Une étude monocentrique (SCHOLLING, 1982) a comparé le piribédil 60 mg/j à la vincamine 60 mg/j durant 3 mois chez des patients âgés de 55 à 75 ans (N = 84) ayant des troubles psycho-intellectuels variés (troubles de la mémoire, troubles du sommeil, psycho-rigidité, agitation ou labilité affective) et des troubles somatiques divers (vertiges, céphalées, palpitations, ...).

L'hétérogénéité des patients inclus rend toute conclusion impossible dans cette étude à l'effectif et à la durée limités (compte tenu des processus physiologiques du vieillissement).

Le critère principal de jugement reposait sur une batterie de 9 tests psychométriques. Il n'y avait pas de bras placebo dans cette étude.

De plus, la vincamine n'est pas le traitement de référence de ces divers troubles.

- Une étude monocentrique (SCHOLLING, 1978), randomisée à double insu, a évalué versus placebo l'activité thérapeutique de TRIVASTAL[®] 50 mg LP (à la posologie de 50 mg/jour) dans le traitement des manifestations somatiques et psychiques de l'insuffisance cérébrale chez le sujet âgé.

39 patients, âgés de 50 à 70 ans et souffrant d'insuffisance circulatoire cérébrale (vertiges, acouphènes, céphalées, troubles de la concentration et de l'attention, trouble du sommeil) ont été traités pendant 14 semaines.

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 J95, une amélioration significative des manifestations cognitives (vigilance et attention, faculté d'adaptation de la pensée à des nouvelles tâches, fluidité verbale, capacités mnésiques) et neurosensorielle (vertiges, acouphènes) a été observée ($p \leq 0,05$).

Pertinence clinique de ces résultats :

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.

La pertinence clinique des différences quantitatives observées se pose.

L'hétérogénéité des patients inclus rend l'interprétation de ces résultats délicate.

- Une étude monocentrique (BARTOLI, 1976) a comparé le piribédil 120 mg/j au placebo durant 3 mois chez des patients âgés de 60 à 93 ans (N = 60) ayant une insuffisance cérébrovasculaire « caractérisée » par des troubles de la concentration et de la mémoire, des céphalées, des vertiges et acouphènes, une anxiété, une dépression et ayant une détérioration du comportement, avec symptômes stables. Les critères de jugement étaient au nombre de 18. L'hétérogénéité des patients inclus dans cette étude (et la multiplicité des critères de jugement) rend toute conclusion impossible.

- Une étude monocentrique (URSAIA, 1983), en groupes parallèles, randomisée, contrôlée a comparé l'efficacité et l'acceptabilité du piribédil à la posologie de 50 mg/jour pendant 60 jours sur les symptômes associés à la cérébroopathie vasculaire versus l'association vincamine 30 mg/j et papavérine 150 mg/j par voie orale. Les patients inclus (n=30, âge moyen=72,5 ans) souffraient d'une insuffisance cérébrovasculaire avec des symptômes tels que céphalées, troubles de l'équilibre, acouphènes, troubles visuels, moteurs, tremblements, dysarthrie et dysphasie.

L'évaluation reposait sur des tests psychométriques réalisés en aveugle (échelle de WAIS pour adulte, habilité motrice) et sur les symptômes cliniques. 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.

Pertinence clinique des résultats :

Les 27 sujets âgés ayant été inclus et dont des résultats ont été analysés présentaient « une involution cérébrale sénile » se traduisant par des signes et des symptômes multiples et hétérogènes. De plus, les symptômes cliniques ont été jugés à l'aide d'une échelle d'intensité arbitraire (de 0 = absent à 3 = sévère). Tous les patients inclus étaient hospitalisés ; ils n'étaient pas donc pas représentatifs de la population cible potentielle du piribédil dans cette indication. Il est donc difficile de tirer une conclusion des résultats présentés.

Analyse des données déposées en 2003 :

Une étude (NAGARAJA, 2001), conduite en double-aveugle, contrôlée a évalué l'efficacité du piribédil versus placebo chez 60 patients diagnostiqués avec un « mild cognitive impairment » et un score du Mini Mental State Examination (MMSE) de 21 à 25 pendant 90 jours. Le critère de jugement était l'amélioration du score MMSE. Après 3 mois de traitement, le score MMSE a été significativement augmenté dans le bras piribédil par rapport au bras placebo ($p < 0,001$).

Pertinence clinique des résultats :

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 est très réduit, et la durée de traitement a été courte alors que ce traitement est destiné à être prolongé. L'analyse des résultats n'a porté que sur 27 patients, dont 19 dans le bras traité par piribédil.
Il est donc difficile de tirer une conclusion des résultats observés.

2.3 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.

Etudes piribédil versus placebo

- Deux études préliminaires de phase II (SWEET 1974 ; CALLAGHAN 1975) ayant porté sur des effectifs de taille très limitée (respectivement N = 20, durée d'évaluation : 1 mois et N = 15, durée d'évaluation de 4 mois) et réalisées *versus* placebo ne sont pas prises en compte (études très anciennes aux effectifs réduits).

- Une étude multicentrique randomisée en double aveugle (ZIEGLER 1993-1995) a évalué l'effet thérapeutique de 50 mg LP de piribédil 150 mg/j *versus* placebo, chez des parkinsoniens traités par lévodopa et dont la maladie évoluait depuis moins de 10 ans.

Elle a porté sur 115 patients ayant des signes extrapyramidaux malgré un traitement par dopathérapie et a duré 6 mois.

L'analyse a porté sur 108 patients.

A 6 mois, l'évaluation de l'effet thérapeutique a porté sur l'amélioration motrice. Une différence significative de 3,32 points en faveur du piribédil ($p = 0,037$) a été observée en termes d'évolution du score UPDRS III (échelle partielle de l'échelle UPDRS correspondant à la section « motrice »), comparativement au placebo.

Le pourcentage de patients répondeurs a été de 61,8% dans le bras traité versus 39,6% dans le bras placebo ($p = 0,02$), sachant qu'un patient était répondeur si son score UPDRS III diminuait d'au moins 30%.

Remarques sur la pertinence clinique des résultats :

- l'évaluation n' a porté que sur une période 6 mois. On ne sait pas si l'effet observé se maintient dans le temps.

- les patients inclus constituent une population hétérogène (moins de 10 ans d'évolution, stade de Hoehn et Yahr de I à III).

- on note l'absence d'évaluation de la qualité de vie.

- Une étude (ZIEGLER et RONDOT, 1999) non contrôlée de 3 mois a évalué le piribédil en monothérapie à la posologie de 200 mg/j chez des parkinsoniens dont la maladie évoluait en moyenne depuis 2 ans. L'analyse a porté sur l'évolution des scores moteurs de l'échelle de Webster et sur une échelle de dépression.

90 des 113 patients inclus ont terminé l'essai. Le caractère non contrôlée de l'étude ne permet pas de retenir de conclusions.

Etudes piribédil versus comparateur actif :

- Au cours d'une étude de switch, sur un très faible effectif (2 x 10), la bromocriptine a été remplacée par le piribédil sans inconvénient, chez des patients atteints d'une forme modérée de maladie de Parkinson et traités par des doses stables de bromocriptine + lévodopa, à court terme (1 mois).
- On ne dispose d'aucune étude de bonne qualité méthodologique menée au long cours et ayant évalué l'efficacité du piribédil comparativement à la dopathérapie ou à un autre agoniste dopaminergique.

Analyse des données déposées le 10 février 2004 :

Les laboratoires SERVIER présentent 2 nouvelles études cliniques : une étude versus placebo en monothérapie, et une étude versus bromocriptine, en association à la lévodopa.

- L'étude REGAIN est une étude multicentrique, randomisée en double-aveugle, contrôlée versus placebo. Cette étude évalue sur 24 mois l'efficacité et la tolérance du piribédil en monothérapie chez 405 patients, dans les formes débutantes de la maladie de Parkinson. Le protocole de cette étude a prévu deux phases : une phase « court terme » de 7 mois, terminée, dont les résultats sont disponibles et sont présentés ci-dessous et une phase « long terme » (durée totale de l'étude : 2 ans) pour lesquels les résultats ne sont pas disponibles.
- L'étude CONTROL est une étude multicentrique, randomisée en double-aveugle, contrôlée versus bromocriptine. Cette étude a évalué chez 440 patients ayant une maladie de Parkinson l'efficacité et la tolérance du piribédil, en comparaison à la bromocriptine, en association précoce à la lévodopa, durant 12 mois.

1- Etude REGAIN

Objectif de l'étude

Cette étude évalue sur 24 mois l'efficacité et la tolérance du piribédil en monothérapie chez 405 patients, dans les formes débutantes de la maladie de Parkinson.

Méthodologie

L'étude REGAIN est une étude multicentrique, randomisée en double-aveugle, contrôlée versus placebo.

Le protocole de cette étude a prévu deux phases :

- une phase « court terme » d'une durée de 7 mois, terminée, dont les résultats sont disponibles. Elle visait à démontrer la supériorité du piribédil à la posologie maximale de 300 mg/j par rapport au placebo, en termes d'évolution du score moteur de l'échelle UPDRS ;

- une phase « long terme », avec une durée totale de l'étude de 2 ans. Son objectif est de démontrer l'efficacité du piribédil en comparaison au placebo, en termes de délai d'apparition et de fréquence d'apparition (nombre de patients) des dyskinésies ou d'autres complications motrices, non liées à la levodopa. Ses résultats ne sont pas encore disponibles.

Nombre et caractéristiques des patients inclus

401 patients ont été randomisés. Ces patients, âgés de 30 à 77 ans (âge moyen : 62 ans), avaient un diagnostic de maladie de Parkinson (stade moyen de Hoehn et Yahr : 2 +/- 0,5), évoluant en moyenne depuis 0,7 (+/- 1,1) an.

Avant leur inclusion dans cette étude, 230 patients (57,4%) avaient déjà reçu un médicament antiparkinsonien.

Critère de jugement

A 7 mois : évolution du score moteur de l'échelle UPDRS.

Résultats

A 7 mois :

	piribédil 300 mg/j	placebo
Patients randomisés	197	204
Patients analysés (ITT) sur le critère de jugement	187	199
Evolution du score moteur de l'échelle UPDRS		
valeur initiale :	25,9 (11,7)	23,1 (11,5)
variation à 7 mois :	- 4,9 (9,8)	+ 2,6 (8,9)

Les résultats sont exprimés en valeur moyenne avec l'écart-type.

Une diminution de 7,26 points IC₉₅(5,38 ; 9,14) en faveur du piribédil est observée pour le score moteur, en comparaison au placebo (p< 0,0001), après 7 mois de traitement.

Conclusion :

Un bénéfice en termes de réduction du score moteur de l'échelle UPDRS est établi contre placebo après 7 mois de traitement. On ne sait pas si ce bénéfice se maintient dans le temps. Une des finalités de cette étude est d'établir l'intérêt de traiter des patients parkinsoniens récemment diagnostiqués par le piribédil en monothérapie, en vue de différer la mise sous dopathérapie pour retarder la survenue des complications liées à la dopathérapie.

2- Etude CONTROL.

Objectif de l'étude

Cette étude a évalué chez 440 patients ayant une maladie de Parkinson l'efficacité et la tolérance du piribédil à une posologie maximale de 150 mg/j, par rapport à la bromocriptine à la posologie de 25 mg/j, et en association « précoce » à la lévodopa, durant une période de 12 mois.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée en double-aveugle, contrôlée versus bromocriptine.

On ne sait pas si cette étude est une étude de supériorité ou de non infériorité (les bornes de non infériorité ou d'équivalence n'étant pas précisées).

Nombre et caractéristiques des patients inclus

425 patients ont été randomisés. Ces patients, âgés de 40 à 77 ans avec un âge moyen de 65 ans, avaient un diagnostic de maladie de Parkinson (stade 1 à 3 de Hoehn et Yahr).

Ils avaient été traités par lévodopa pendant une période minimale de 3 mois et 5 ans au maximum, pour une maladie de Parkinson évoluant en moyenne depuis 38,4 (+/- 26,6) mois.

Les patients pouvaient recevoir de la sélégiline.

Critère de jugement

Evolution du score moteur de l'échelle UPDRS.

L'évolution de la posologie de lévodopa était un critère secondaire.

Résultats

A 12 mois :

	piribédil + levodopa 150 mg/j	bromocriptine + levodopa 25 mg/j
Patients randomisés	210	215
Patients analysés (ITT) sur le critère de jugement	209	215
Evolution du score moteur de l'échelle UPDRS - valeur initiale : - variation à 12 mois :	ND - 8,7 (9,1)	ND - 8,6 (9,1)
posologie moyenne de levodopa - valeur initiale : - variation à 12 mois :	395 (127) mg + 7,6 (122) mg	391 (122) mg + 16,6 mg (91) mg

Les résultats sont exprimés en valeur moyenne avec l'écart-type.

ND : non disponible

Il n' a pas été observé de différence entre les deux bras :

- sur l'évolution du score moteur de l'échelle UPDRS ;
- pour les arrêts de traitement pour inefficacité.

Il a été observé une déviation au protocole durant l'étude pour 228 patients chez les 326 ayant terminé l'étude pour 425 randomisés.

Conclusion : les résultats de cette étude montrent que l'association piribédil + levodopa permet une diminution du score moteur de l'échelle UPDRS de même ordre de grandeur que celle observée avec l'association levodopa + bromocriptine, après un traitement d'une durée de 12 mois.

Le résultat observé est ambigu dans le cadre d'un essai de supériorité.

La Commission de la transparence apprécierait de pouvoir disposer d'un suivi plus long permettant de savoir si cet effet se maintient.

2.4 Proposé dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie

Aucune donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire en 2003 dans cette indication.

Analyse des données déposées en 1999 :

- Une étude (BIANCHI-ROSSI 1986) a inclus 70 patients ayant une dégénérescence maculaire sénile (syndrome de Irvine-Gass), un œdème maculaire cystoïde en cours de rétinopathie diabétique, une myopie dégénérative, ou un pseudofore maculaire.

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

- Une étude monocentrique de phase II (TOMKIN 1979) d'une durée de 6 mois versus placebo a inclus des patients ayant une dégénérescence maculaire.

Compte tenu du très faible effectif (N = 9), des critères de jugement variés, et de l'absence de méthode statistique, les résultats de cette étude de phase II ne peuvent être pris en compte pour l'analyse de l'efficacité.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1 ARTERIOPATHIE CHRONIQUE OBLITERANTES DES MEMBRES INFERIEURS

3.1.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

L'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une manifestation pathologique de la maladie athéromateuse à prédominance masculine, fréquente chez le sujet âgé (prévalence située, selon les auteurs, entre 2 et 6 % des hommes de plus de 60 ans).

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

L'AOMI peut avoir des conséquences graves sur le plan fonctionnel (handicap, amputation, perte d'autonomie) et altérer la qualité de vie.

La gravité fonctionnelle du stade II, stade auquel s'adresse le piribédil par voie orale, est variable mais elle est par définition moins importante que celle des stades III et IV. Près de 40 % des patients au stade II sont considérés comme ayant un handicap mais on ne dispose pas de données permettant de déterminer la proportion et le nombre de sujets atteints d'AOMI stade II dont le handicap ou l'altération de la qualité de vie peut être considérée comme "marquée" et qui ne peuvent bénéficier d'un geste de revascularisation ou d'un programme d'entraînement à la marche.

La claudication intermittente de l'AOMI est, en règle générale, peu évolutive. Sur une période de 5 ans, moins de 5% des patients s'aggravent, nécessitant un geste de revascularisation ; 2% environ des patients au stade II devront subir une amputation majeure.

3.1.2 Rapport efficacité/effets indésirables

Cette spécialité à base de piribédil entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'évaluer la taille de l'effet symptomatique du piribédil.

Malgré de nombreuses années de commercialisation du médicament, 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 piribédil à celui d'autres vasoactifs ou à celui des antalgiques.

Quoi qu'il en soit, dans le cadre d'une comparaison indirecte, l'effet du piribédil sur la distance de marche semble globalement moins important que celui obtenu lors de programmes d'entraînement à la marche.

On ne dispose pas de données 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 piribédil sur la morbidité ou la mortalité des patients atteints d'AOMI au stade II.

Le profil de tolérance du médicament est acceptable. Le piribédil ne semble exposer à aucun effet indésirable grave.

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 CPMP) 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.

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

3.1.3 Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif thérapeutique premier du traitement des patients atteints d'AOMI stade II consiste à tenter de stabiliser l'athérome en luttant contre les facteurs de risque cardiovasculaires et à prévenir les manifestations thromboemboliques.

Le contrôle des facteurs de risque dans le but de ralentir la progression de l'athérosclérose est la mesure la plus importante.

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI peut également comporter la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus du myocarde, qui grèvent lourdement le pronostic du claudicant, par les antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel, ticlopidine).

Il inclut l'arrêt du tabac, le contrôle de l'hypertension artérielle, un traitement hypolipidémiant par statine.

L'entraînement à la marche a montré un effet significatif sur le périmètre de marche.

En cas de handicap sévère, lorsqu'un programme d'entraînement à la marche n'est pas possible, se pose la question d'un geste de revascularisation. Dans les autres cas, un programme d'entraînement à la marche doit être proposé à chaque fois que possible. Il permet d'améliorer la distance de marche et d'améliorer la qualité de vie des patients traités.

3.1.4 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. Il n'a pas montré d'impact sur la morbidité ou sur la mortalité.

La démonstration de son effet sur la qualité de vie n'est pas connue.

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

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

3.1.5 Conclusion

Le service médical rendu de TRIVASTAL (piribédil) administré par voie orale dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.2 DEFICIT PATHOLOGIQUE COGNITIF ET NEUROSENSOREL CHRONIQUE DU SUJET AGE

3.2.1 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. Il recouvre les conséquences du vieillissement « normal » et des symptômes d'une pathologie sous-jacente. Un déficit cognitif pathologique peut s'expliquer par une pathologie neurodégénérative (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, démences vasculaires, par exemple), par une cause iatrogène (psychotropes, antiparkinsoniens, ...) ou une autre cause organique (maladie métabolique).

Il ne semble pas exister de continuum entre les processus de vieillissement physiologique et les affections neurodégénératives.

Toutefois, certains sujets ayant un trouble mnésique objectivé par des tests, mais sans atteinte des autres fonctions cognitives, sans modification de leurs activités quotidiennes et sans syndrome démentiel, auraient un risque augmenté d'évoluer vers une démence (concept de mild cognitive impairment - MCI). Néanmoins, la valeur prédictive péjorative de la seule plainte mnésique est controversée.

Selon les indications actuelles de l'A.M.M., les démences (maladie d'Alzheimer, démences vasculaires et autres démences) sont exclues du champ des indications du piribédil par voie orale (TRIVASTAL).

Un trouble isolé de la mémoire ou un trouble cognitif léger n'engage pas le pronostic vital et n'entraîne pas de complications graves. Une dégradation de la qualité de vie, parfois marquée, peut être observée chez certains patients.

Par ailleurs, il est essentiel qu'une pathologie sous-jacente (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, ...) pouvant être à l'origine de troubles cognitifs et/ou neurosensoriels soit diagnostiquée rapidement, de manière à mettre en œuvre une prise en charge spécifique.

3.2.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

Il existe actuellement des recommandations d'experts définissant des critères diagnostiques utiles pour identifier les patients déments, et notamment ceux ayant une maladie d'Alzheimer (Mini-mental test de Folstein par exemple).

Ces outils diagnostiques n'ont pas été utilisés dans les études cliniques fournies ; celles-ci ont donc pu inclure des patients déments (hors indication de l'AMM), sauf pour les 27 patients évalués dans 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 pour les repérer lors de la démarche diagnostique.

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.

Par ailleurs, il existe actuellement des outils validés, pour évaluer quantitativement les fonctions cognitives, l'amélioration clinique globale et le comportement du patient dans les activités de la vie quotidienne (ADAS, CGIC, CIBI, IADL, PDS). 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.

Le piribédil peut entraîner des troubles digestifs mineurs (nausées, vomissements, flatulence).

Le rapport efficacité/effets indésirables du piribédil par voie orale dans cette indication est donc mal établi.

3.2.3 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge des patients doit débuter par l'établissement d'un diagnostic spécialisé visant à distinguer un déclin des fonctions cognitives et neuro-sensorielles lié au vieillissement d'une démence ou d'un trouble isolé de la mémoire. Il convient de repérer et de traiter toute pathologie pouvant être à l'origine de ces troubles, par exemple une cause iatrogène (notamment la prescription de psychotropes, fréquente dans cette classe d'âge), un épisode dépressif ou un trouble neurologique.

Un des objectifs du traitement est de limiter, voire de retarder la perte d'autonomie. Une attention aux conditions sociales dans laquelle la personne âgée vit et affronte son handicap est aussi primordiale.

La rééducation cognitive incluant des exercices de stimulation de la mémoire peut être utile dans la prise en charge des troubles de la mémoire. Les troubles sensoriels relèvent de la rééducation, d'appareillages dont des prothèses, voire de la chirurgie. La rééducation vestibulaire est utile dans le traitement des vertiges.

Le DIPSA est une entité hétérogène dont la prise en charge est variable selon la cause.

L'intérêt du piribédil par voie orale (efficacité symptomatique, taille de l'effet) n'est pas clairement établi.

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

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

Le piribédil par voie orale (TRIVASTAL) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de ces affections.

3.2.4 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, ou de capacité à retarder l'évolution vers une démence sénile, le piribédil par voie orale (TRIVASTAL) ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.2.5 Conclusion

Le service médical rendu de TRIVASTAL (piribédil) administré par voie orale dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.3 MALADIE DE PARKINSON

3.3.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative qui se caractérise par une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques nigro-striés. La maladie de Parkinson concerne environ 1,5% de la population âgée de plus de 65 ans. Cliniquement, elle associe tremblements au repos, rigidité, akinésie ou bradykinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs s'associent au cours de l'évolution de la maladie, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-douloreuses et des troubles mentaux. La maladie de Parkinson s'installe habituellement de façon insidieuse et évolue sur un mode lentement progressif, conduisant progressivement à un handicap, puis un état grabataire en fin d'évolution. L'espérance de vie des malades atteints de la maladie de Parkinson est diminuée.

La maladie de Parkinson se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie et engage le pronostic vital.

3.3.2 Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités à base de piribédil (TRIVASTAL) entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique et à visée palliative.

L'efficacité du piribédil n'a été étudiée que pour une durée en général limitée (1 an au maximum dans une étude) alors qu'il s'agit d'un traitement au long cours.

Il a été principalement évalué en association à la dopathérapie et dans une étude, versus agoniste dopaminergique (bromocriptine).

En monothérapie et dans les formes débutantes de la maladie, les résultats de l'étude REGAIN à 24 mois ne sont pas disponibles (seuls les résultats à 7 mois sont disponibles).

Aucune donnée ne permet de conclure à l'efficacité du piribédil dans les formes débutantes de la maladie.

Il n'existe pas actuellement de données démontrant formellement que le piribédil permettrait de retarder le recours à la dopathérapie ou de réduire les doses utiles de lévodopa.

En dehors de l'étude CONTROL, conduite versus bromocriptine, on ne dispose pas d'étude versus un autre agoniste dopaminergique ou versus la lévodopa associé à un inhibiteur de la dopadécarboxylase, la quantité d'effet sur les troubles moteurs ne peut donc être appréciée précisément.

Le piribédil présente le profil d'effets indésirables des autres agonistes dopaminergiques ; il peut provoquer des troubles digestifs mineurs (nausées, vomissements, flatulence) et être à l'origine d'une hypotension artérielle, d'un syndrome confusionnel, de dyskinésie avec mouvements anormaux.

Dans le cadre de son utilisation en association à la lévodopa chez des malades déjà traités, le rapport efficacité/effets indésirables du piribédil est modeste. En monothérapie, son efficacité pour retarder la survenue des complications liées à la dopathérapie est mal documentée.

3.3.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de la maladie de Parkinson n'est actuellement que symptomatique. La décision de traiter, prise en concertation avec le patient, se fonde essentiellement sur l'importance de la gêne fonctionnelle. L'âge du patient est aussi un élément important pour la prescription.

Le traitement médicamenteux de référence de la maladie de Parkinson est l'association lévodopa-inhibiteur de la dopadécarboxylase, laquelle améliore la qualité de vie des malades et augmente leur espérance de vie. Cependant, après une période dite de «lune de miel», le bénéfice du traitement par dopathérapie s'estompe et des complications surviennent. Une option thérapeutique est donc d'introduire le plus tardivement possible la lévodopa, et de la prescrire en évitant une ascension posologique trop rapide.

La stratégie thérapeutique suivante peut être proposée :

Dans la prise en charge précoce de la maladie, l'âge de début et le degré de gêne fonctionnelle sont les deux facteurs qui guident les choix thérapeutiques :

- en l'absence de retentissement moteur, les traitements médicamenteux ne sont pas indispensables.
- lorsque la gêne est minime, peuvent être prescrits : un agoniste dopaminergique, la sélégiline, un anticholinergique. Le choix dépend du symptôme prédominant et de l'âge ;
- lorsqu'il existe un retentissement fonctionnel, l'âge du patient conditionne le traitement :
 - chez le sujet jeune, il convient de privilégier les agonistes dopaminergiques le plus longtemps possible. La dose de L-dopa devra rester la plus faible possible.
 - Chez le sujet âgé, la L-dopa peut être utilisée en première intention. L'apparition du déclin cognitif doit conduire à utiliser les doses minimales efficaces.

L'emploi d'un agoniste dopaminergique peut donc être envisagé chez un sujet jeune récemment diagnostiqué, à un stade peu évolué (dans les stades I et II de Hoehn et Yahr), en monothérapie, pour différer de quelques années la mise sous dopathérapie et donc la survenue des complications motrices et des dyskinésies liées à la dopathérapie. Il peut aussi être envisagé en association avec la dopathérapie à faible dose.

Au stade évolué de la maladie, chez des malades déjà traités, en association à la lévodopa, la prescription d'un agoniste dopaminergique peut être envisagée :

- pour diminuer la dose de lévodopa tout en maintenant le bénéfice moteur,
- pour réduire la durée des périodes off chez les malades ayant des fluctuations motrices sous dopathérapie.
- pour améliorer les performances motrices et le handicap du patient chez les malades non fluctuants, versus dopathérapie seule.

Actuellement, les études ne montrent pas avec un niveau de preuve suffisant la supériorité d'efficacité d'un agoniste dopaminergique par rapport aux autres. La bromocriptine (PARLODEL), le ropinirole (REQUIP) et le pergolide (CELANCE) sont les mieux évalués.

On dispose de quelques études ayant montré un effet du piribédil sur les symptômes moteurs, en association à la dopathérapie, sur une période de 6 mois à 1 an. Compte tenu des données actuellement disponibles, son emploi pourrait donc se justifier en association à la dopathérapie, pour potentialiser son effet, voire pour traiter les mouvements anormaux involontaires après ajustement des doses de la dopathérapie.

Néanmoins, le piribédil (TRIVASTAL) ne fait l'objet d'aucune recommandation d'utilisation particulière dans la conférence de consensus « La maladie de Parkinson. Critères diagnostiques et thérapeutiques » (ANAES, Fédération Française de Neurologie, mars 2000).

Par ailleurs, la rééducation (physiothérapie, soins d'orthophonie) occupe une place importante dans la prise en charge du patient parkinsonien :

- au premier stade de la maladie, le maintien des activités et/ou l'incitation aux exercices physiques réguliers permet de développer des capacités respiratoires, de mobilité, d'équilibre et de posture.
- à un stade plus avancé, le kinésithérapeute doit s'efforcer de pallier l'atteinte de la motricité automatique et de solliciter la motricité volontaire.

La mise en œuvre d'un traitement neurochirurgical (neurostimulation) est actuellement exceptionnelle.

NB. L'optimisation de la dopathérapie est une étape préalable à la prescription d'un autre antiparkinsonien en association à la lévodopa. Elle peut comprendre diverses mesures dont le bénéfice est plus ou moins bien évalué :

- le fractionnement des doses et l'augmentation de la fréquence des prises ;
- le choix des horaires de prises ;
- la prescription de formes à libération prolongée.

3.3.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de la gravité de l'affection traitée et d'un rapport efficacité/effets indésirables modeste, le piribédil par voie orale (TRIVASTAL) en association à la dopathérapie présente un intérêt modéré en termes de santé publique.

3.3.5 Conclusion

Le service médical rendu de TRIVASTAL administré par voie orale dans cette indication est modéré dans cette indication.

3.4 MANIFESTATIONS ISCHEMIQUES EN OPHTALMOLOGIE

3.4.1 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.

3.4.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

Les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir apprécier correctement l'efficacité et la taille de l'effet observé.

Le piribédil peut entraîner des troubles digestifs mineurs (nausées, vomissements, flatulence).

Le rapport efficacité/sécurité est mal établi.

3.4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

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

Au cours des dégénérescences maculaires liées à l'âge (DMLA) et du glaucome à pression normale, la prise en charge de ces pathologies fait appel :

- à la photocoagulation laser pour traiter les complications néovasculaires de la DMLA ;
- à des gestes chirurgicaux dans le glaucome à pression normale ;
- à la vertéporfine dans le cadre de la DMLA ou en cas de néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.

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.

3.4.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- de la difficulté d'établir un diagnostic des manifestations ischémiques en ophtalmologie sur des critères fiables ;
- d'une efficacité mal établie ;
- d'une place dans la stratégie thérapeutique non établie,

cette spécialité à base de piribédil (TRIVASTAL) ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.4.5 Conclusion

Le service médical rendu de TRIVASTAL (piribédil) administré par voie orale dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.5 CONCLUSION : NIVEAU DE SERVICE MEDICAL RENDU DES SPECIALITES

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.