



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 avril 2017

piracétam

NOOTROPYL 20 %, solution buvable

Flacon de 125 ml avec mesurette graduée (CIP: 34009 320 955 1 3)

Laboratoire UCB PHARMA SA

| | |
|----------------------|---|
| Code ATC | N06BX03 (Autre médicament psychostimulant et nootrope) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Liste concernée | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indication concernée | « Chez l'adulte : myoclonies d'origine corticale. » |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM | Date initiale (procédure nationale) : 05/04/1977 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste II |
| Classification ATC | 2016 N Système nerveux N06 Psychoanaleptiques N06B Psychostimulants, agents utilisés dans la TDAH et nootropiques N06BX Autres stimulants et nootropiques N06BX03 piracétam |

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21/02/2012.

La dernier avis de renouvellement d'inscription de la Commission date du 02/11/2011. Une réévaluation du service médical rendu a été faite à la demande de la Direction Générale de la Santé (saisine du 26/05/2011) et de la Direction de la Sécurité Sociale (saisine du 16/06/2011). La Commission a conclu comme suit :

Dans les indications AMM « traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) », « amélioration symptomatique des vertiges » et « traitement d'appoint de la dyslexie », la Commission a conclu que le service médical rendu de NOOTROPYL restait insuffisant du fait d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi et de l'absence de place de NOOTROPYL dans la prise en charge de ces affections. NOOTROPYL n'est pas remboursé dans ces trois indications AMM actuellement.

Dans l'indication AMM « myoclonies d'origine corticale, chez l'adulte », la Commission a considéré que le SMR restait faible, la place du piracétam étant limitée et la Commission recommandant que la prescription ne soit envisagée qu'après avis spécialisé.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« **Chez l'adulte :**

- traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences);
- amélioration symptomatique des vertiges;
- **myoclonies d'origine corticale.**

Chez l'enfant de plus de 30 kg (soit à partir d'environ 9 ans) :

- traitement d'appoint de la dyslexie. »

03.2 Posologie

« Myoclonies (solution buvable en flacon) : le traitement sera instauré à la dose de 6 à 8 g par jour suivant l'état du patient. Une augmentation posologique par paliers de 3 g tous les 3 jours pourra être instaurée, jusqu'à obtention du bénéfice clinique attendu et en fonction de la tolérance. Ne pas dépasser la dose de 24 g par jour. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Traitement des myoclonies chez l'adulte

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité¹. Il s'agit d'une étude finlandaise observationnelle et rétrospective ayant pour objectif de décrire l'évolution de 23 patients âgés de 18 à 58 ans atteints de la maladie d'Unverricht-Lundborg, forme rare de myoclonie épileptique. Les patients ont reçu plusieurs traitements notamment à base d'acide valproïque et de clonazépam. Les traitements étudiés ont été ceux prescrits en « add-on » pour la prise en charge spécifique des myoclonies : piracétam (N=12), topiramate (N=17), lévétiracétam (N=17) et lamotrigine (N=8). Parmi les 12 patients ayant eu du piracétam, 8 ont rapporté une amélioration des myoclonies, 3 ont arrêté le traitement en raison d'une efficacité insuffisante. Après 1 an, 9 patients sur 12 recevaient toujours le piracétam. Ces données sont d'interprétation difficile compte tenu de la méthodologie (nature observationnelle et rétrospective, très faible effectif notamment) ; elles suggèrent un effet chez certains patients mais ne permet d'apprécier la quantité d'effet. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

4.1.2 Autres indications AMM

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} mai 2009 au 30 avril 2012).

► Une réévaluation des données de pharmacovigilance a été faite par l'Afssaps² en avril 2011 ainsi qu'une recherche d'utilisation hors AMM du piracétam (en post-AVC notamment). Au vu des données analysées, le laboratoire UCB s'est engagé à mettre en place une surveillance particulière des effets indésirables suivants : dermatite exfoliative, tremblements, troubles extrapyramidaux et syndromes Parkinsoniens. Le laboratoire s'est aussi engagé à poursuivre le suivi des troubles hémorragiques, et à surveiller les cas de thrombocytopenies.

L'évolution de l'utilisation hors AMM du piracétam, notamment en post-AVC, sera également suivie sachant que le nombre de cas relevé a été faible.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, il n'y a pas de modification du RCP en dehors de la mise au format européen des annexes et à la mise à jour des excipients à effet notoire (rectificatif AMM du 22/12/2011).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité. Ses principaux effets indésirables sont la nervosité, l'agitation, l'instabilité, les troubles du sommeil,

¹ Roivainen R, Karvonen MK, Puumala T. Seizure control in Unverricht-Lundborg disease: a single-centre study. *Epileptic Disord* 2014;16:191-5.

² Remplacé par l'ANSM depuis le 1^{er} mai 2012.

les troubles gastro-intestinaux (notamment nausées, vomissements, diarrhée, gastralgies). Il est contre-indiqué notamment en cas d'insuffisance rénale sévère, d'hémorragie cérébrale et chez les patients atteints de chorée de Huntington. La prudence est recommandée chez les patients ayant des troubles de l'hémostase, une hémorragie sévère ou devant subir une intervention chirurgicale à risque hémorragique.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2016), NOOTROPYL a fait l'objet de 67 502 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Ces données sont cohérentes avec celles du remboursement en France de NOOTROPYL 20%, solution buvable. Les données ci-dessous sont tirées de la base de données Medic'AM pour les années 2013 à 2015.

Tableau 1 : nombre de boîtes remboursées pour la spécialité NOOTROPYL 20%, solution buvable entre 2013 et 2015

| Année | NOOTROPYL 20%, solution buvable |
|-------|---------------------------------|
| 2013 | 62 839 boîtes remboursées |
| 2014 | 83 326 boîtes remboursées |
| 2015 | 89 937 boîtes remboursées |

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la myoclonies d'origine corticale et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 02/11/2011, la place de NOOTROPYL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Le traitement des myoclonies reste empirique. Pour la plupart des myoclonies, un traitement médicamenteux n'est pas nécessaire dans la mesure où un traitement étiologique suffit à corriger les symptômes. Si un traitement médicamenteux est nécessaire, une monothérapie est prescrite. En cas d'inefficacité, plusieurs traitements peuvent être associés.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 02 novembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Dans le traitement des myoclonies d'origine corticale chez l'adulte :

► Les myoclonies désignent des mouvements brefs involontaires, dus à la contraction d'un ou de plusieurs muscles qui altèrent de manière marquée la qualité de vie. Elles peuvent survenir chez des sujets sains, des sujets épileptiques ou être symptomatiques de pathologies très variées : encéphalopathies, maladies dégénératives, intoxications, etc. La majorité des myoclonies corticales est considérée comme d'origine épileptique.

► Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du piracétam reste faible, aucune nouvelle donnée ne permettant d'évaluer la quantité d'effet attendue.

► Il existe des alternatives médicamenteuses (hors AMM). Les autres médicaments utilisés dans le traitement des myoclonies d'origine corticale, notamment d'origine épileptique, sont certains antiépileptiques dont le valproate de sodium et le clonazépam dans les formes sévères.

► Le piracétam a une place limitée dans la prise en charge des myoclonies. Il est utilisé le plus souvent en association.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NOOTROPYL 20%, solution buvable reste faible dans l'indication AMM « chez l'adulte, myoclonies d'origine corticale ».

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans la seule indication de l'AMM : « myoclonies d'origine corticale chez l'adulte. »

La Commission renouvelle son souhait que la prescription de NOOTROPYL 20%, solution buvable soit réalisée par des neurologues spécialisés dans la prise en charge de ces affections rares, dont la stratégie thérapeutique est empirique et mal définie.

► Taux de remboursement proposé : 15 %.

► Conditionnement :

Compte tenu des posologies importantes utilisées (jusqu'à 24 g/jour selon l'AMM) dans le traitement des myoclonies d'origine corticale chez l'adulte, le conditionnement actuel n'est toujours pas adapté à cette indication.