



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 janvier 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 12/03/2006 (JO du 22/04/2008).

ARICEPT 5 mg, comprimé pelliculé
B/28 comprimés (CIP : 344 490-9)

ARICEPT 10 mg, comprimé pelliculé
B/28 comprimés (CIP : 344 495-0)

Laboratoires EISAI S.A.S

Donépézil chlorhydrate

Liste I

Code ATC : N06DA02 (médicament de la démence, anti-cholinestérasique)

Médicaments soumis à prescription médicale restreinte :

- prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gériatrie.
- médicaments soumis à une surveillance particulière pendant le traitement

Date de l'A.M.M. des comprimés pelliculés : 3 septembre 1997.
(Reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : Royaume-Uni)

Conditions actuelles de prise en charge : Remboursement Sécurité sociale à 65 % et agrément aux collectivités.

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Renouvellement conjoint des spécialités suivantes :

ARICEPT 5 mg, comprimé orodispersible
B/28 comprimés (CIP : 373 060-9)

ARICEPT 10 mg, comprimé orodispersible
B/28 comprimés (CIP : 373 064-4)

Date de l'A.M.M. des comprimés orodispersibles : 22 février 2006.

Indication thérapeutique :

Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.

Posologie : cf. R.C.P.

Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni les résultats de deux études épidémiologiques observationnelles (PROFIL 1 réalisée en 2007 et PROFIL 2 réalisée en 2008-2009) conduites en France :

Seules les données de PROFIL 2, plus récentes, et dont les résultats confirment ceux de PROFIL 1 seront présentées. Cette étude est fondée sur l'analyse transversale des données de prescription recueillies auprès d'un échantillon de médecins habilités à prescrire les traitements de la démence, et qui ont été sélectionnés après tirage au sort à partir de la base Cegedim. L'étude a porté sur les 20 premiers patients vus consécutivement en consultation par les médecins participants. Seuls les patients atteints de maladie d'Alzheimer ou pour lesquels le diagnostic était posé à l'issue de la consultation ont été inclus. Au total, 6067 patients ont été analysés. Ceux-ci étaient âgés en moyenne de 80,1 ans et 66,1% étaient des femmes. Parmi ces patients, 31,5% étaient sans traitement à l'arrivée en consultation, 47,1% étaient déjà traités par Aricept, 26,0% par Reminyl, 15,8% par Exelon et 11,1% par Ebixa.

Une analyse complémentaire plus détaillée des caractéristiques des patients et des conditions de prescriptions a été également réalisée auprès des médecins participants chez les 4 premiers patients traités par ARICEPT vus en consultation. Au total, les 1323 patients analysés étaient âgés en moyenne de 80,0 ans et 68,1% étaient des femmes. Parmi eux, 87% des patients vivaient à domicile (seuls ou accompagnés) et 13% vivaient en structure de soins. La majorité des patients (84,3%) avaient un MMSE compris entre 15 et 26 au moment du diagnostic. Lors de la consultation, près de la moitié des patients présentaient des symptômes d'anxiété, près d'un tiers présentaient une dépression ou une apathie, des troubles du sommeil ou une irritabilité et près d'un quart présentaient une agitation ou une agressivité.

Au moment de la consultation, 36,6 % des patients avaient un MMSE supérieur à 20 (formes légères), 45% un MMSE compris entre 10 et 20 (formes modérées à modérément sévères), et 4,6% un MMSE inférieur à 10 (formes sévères). Pour 13,8% des patients, le MMSE n'était pas renseigné.

Lors de la consultation, ARICEPT a été instauré dans 43,6% des cas, renouvelé dans 56,4% des cas. Lors de l'initiation, il a été prescrit dans 95% des cas à la dose recommandée de 5mg/jour, majoritairement seul et en association dans 2,4% des cas (uniquement à EBIXA). Lors des renouvellements, ARICEPT a été prescrit à la dose de 10 mg/jour dans 92,1% des cas, majoritairement seul et en association dans 31,1% des cas (uniquement à EBIXA).

La consommation de psychotropes associée à été de 38,3% (majoritairement des antidépresseurs et anxiolytiques).

Ces résultats sont conformes aux données issues du panel DOREMA présentées ci-après.

Selon les données des panels IMS DOREMA (automne 2009), les médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer ont fait l'objet de 1 515 000 prescriptions pendant cette période, dont 1 091 000 étaient des médicaments anticholinestérasiques. ARICEPT a représenté 512 000 de ces prescriptions. Près de 75% des prescriptions sont à la posologie maximale recommandée de 10 mg/j.

Coprescriptions :

- ARICEPT a été prescrit en association à EBIXA dans 18% des prescriptions.
- Il a été co-prescrit avec un antipsychotique dans 5,3% des cas, un antidépresseur dans 18,9% des cas, un tranquillisant dans 16% des cas et un hypnotique dans 9% des cas.

Ces données de prescription laissent penser que ARICEPT est prescrit conformément au RCP (indication, posologie). Ces données indiquent aussi que ARICEPT est prescrit chez certains patients en association aux psychotropes et/ou à la mémantine. Les données fournies ne permettent pas de juger de la pertinence des co-prescriptions avec les

psychotropes. En revanche, l'intérêt clinique de l'association mémantine + donépézil n'a pas été établi.⁶

Réévaluation du Service Médical Rendu

Une méta-analyse Cochrane, publiée en 2006¹, avait pour objectif d'évaluer l'effet du donepezil sur l'amélioration cognitive, sur le fonctionnement global des patients, les activités de la vie quotidienne et les syndromes comportementaux des patients atteints de démence de type Alzheimer. Les résultats de cette méta-analyse ont déjà été discutés par la Commission (cf. avis de réévaluation du SMR). La méta-analyse a été actualisée en 2009 : ont été pris en compte les résultats d'une étude faite chez des patients à un stade sévère de la maladie. Ces résultats ne sont pas commentés dans la mesure où il s'agit d'une indication hors AMM.

Les effets indésirables le plus souvent observés ont été : diarrhées, crampes musculaires, fatigue, nausées, vomissements et insomnie. Les données de pharmacovigilance sur la période du 26 novembre 2005 au 25 novembre 2008 n'ont pas identifié de signal nouveau et n'ont pas entraîné de modification du RCP. Le profil de tolérance du donépézil dans le traitement de la maladie d'Alzheimer n'est pas modifié.

Les données acquises de la science sur la maladie d'Alzheimer et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2,3,4,5}

Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence⁶ (réf : 20/06/2007) :

- La maladie d'Alzheimer est une maladie neurologique dégénérative du système nerveux central, sévère et invalidante, dont les répercussions familiales et sociales sont considérables. La maladie d'Alzheimer est la cause principale des syndromes démentiels dont elle représente les 2/3 des cas. L'évolution de la maladie est le plus souvent progressive, avec aggravation des troubles cognitifs, de la dépendance (perte d'autonomie du patient) vis à vis de tous les actes de la vie et des troubles du comportement de moins en moins supportables pour les familles (fugues, délires, hallucinations). Dans les autres formes de démence, l'évolution est en général moins longue, moins insidieuse, moins chronique. L'aggravation progressive des déficits cognitifs et l'apparition de troubles du comportement conduisent à un état de dépendance.

L'autonomie du patient est graduellement réduite selon le stade d'évolution de la maladie. Lorsque la perte d'autonomie devient complète, elle nécessite l'entrée en établissement spécialisé. La médiane de survie des patients ayant une maladie d'Alzheimer est réduite ; elle a été estimée récemment à 5 ans, rapport de l'OPEPS, 2005. Près de 8 patients sur 10 vivent à domicile. L'impact sur les proches est alors aussi bien d'ordre psychologique (troubles du sommeil, dépression), que physique (surmortalité chez les aidants) et financier. Cette évolution dure en moyenne 5 ans à 10 ans quand la maladie commence à moins de 70 ans, 3 à 4 ans quand elle débute après 80 ans.

- ARICEPT comme les autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (galantamine et rivastigmine) agit sur les symptômes de la maladie. Il n'a pas d'effet établi sur la progression de la maladie.

- Il peut être prescrit en 1^{ère} ou 2^{ème} intention.

¹ Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1.

² Recommandations professionnelles de la HAS, mars 2008 : Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées.

³ Guide médecin ALD n°15 de la HAS, mai 2009 : Maladie d'Alzheimer et autres démences.

⁴ Bon usage des médicaments, HAS, janvier 2009 : Les médicaments de la maladie d'Alzheimer à visée symptomatique en pratique quotidienne.

⁵ TA 111 Alzheimer's disease-donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine: NICE technology appraisal guidance, mise à jour le 26 août 2009.

⁶ Avis de réinscription ARICEPT du 20 juin 2007 et annexe 1 : Médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase : analyse des données cliniques dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

- Dans les formes légères à modérément sévères, la substitution d'un des médicaments à effet anticholinestérasique par un autre peut-être envisagée. La mémantine représente une alternative à la prescription d'un IChE dans les formes modérées à modérément sévères. La prescription concomitante de psychotropes (antipsychotique, antidépresseur) pour le traitement des troubles de l'humeur et du comportement se justifie chez certains patients.

- La prescription de médicaments n'est qu'un des éléments de la stratégie de prise en charge des patients. Elle ne la résume pas. La prise en charge des patients nécessite une coordination avec les acteurs sociaux. Soixante pour cent (60%) des personnes atteintes sont actuellement à la charge des familles. Le rôle des « aidants familiaux »⁷ est essentiel dans la prise en charge des malades : ils contribuent notamment au soulagement et au réconfort des patients et au maintien dans leur cadre de vie habituel.

Les traitements non médicamenteux sont des éléments essentiels de la prise en charge

- Aménagement de l'environnement du patient

- Stimulation cognitive qui vise à préserver les capacités restantes

- Prise en charge comportementale qui peut s'effectuer en hôpital de jour : intervention de psychologues et de psychomotriciens.

- L'intérêt de santé publique rendu par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ne peut être apprécié ; il reste attendu.

- Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

En conclusion, malgré le rapport efficacité/effets indésirables modeste de ces médicaments, et compte-tenu de la gravité de la maladie à traiter et du rôle structurant du médicament dans la prise en charge globale de la maladie d'Alzheimer, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par ARICEPT dans le traitement de la maladie d'Alzheimer aux stades léger à modérément sévère reste important dans l'attente de la réévaluation du SMR et de l'ASMR des médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Recommandations de la Commission de transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : les boîtes de 28 comprimés ne sont pas adaptées aux conditions de prescription.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

Taux de remboursement : 65%.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

⁷ A compter de janvier 2007, un congé de soutien familial d'une durée de 3 mois à 1 an sera accessible aux aidants exerçant une activité professionnelle.