

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

EXELON 13,3 mg/24 h dispositif transdermique (rivastigmine), anticholinestérasique**Avis défavorable au remboursement en l'absence d'intérêt clinique démontré**

L'essentiel

- ▶ EXELON 13,3 mg/24 heures, dispositif transdermique, a l'AMM dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer.
- ▶ Cette présentation plus fortement dosée vient en complément des autres dispositifs transdermiques à 4,6 mg/24 h et 9,5 mg/24 h, et des formes orales de rivastigmine.
- ▶ EXELON 13,3 mg/24 heures n'a pas été comparé à un autre médicament ayant l'AMM dans la maladie d'Alzheimer. Par rapport au dosage à 9,5 mg/24 h, le dosage à 13,3 mg/24 h expose les patients à un risque accru d'effets indésirables (troubles digestifs, psychiatriques, nerveux) alors que son surcroît d'efficacité est mal établi.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge de la maladie d'Alzheimer nécessite une coordination avec les acteurs sociaux. Le rôle des aidants familiaux est essentiel. Des traitements non médicamenteux (activité physique, stimulation, entraînement cognitif) sont à envisager.
- Dans les formes légères à modérément sévères, trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) : ARICEPT (donépézil), REMINYL / REMINYL LP (galantamine) et EXELON (rivastigmine), ont l'AMM. Dans les formes modérées à sévères, un antagoniste des récepteurs NMDA : EBIXA (mémantine) a l'AMM.
 - Leur efficacité, évaluée essentiellement à court terme, est au mieux modeste, de pertinence clinique discutable. Ils peuvent entraîner des effets indésirables digestifs, cardiovasculaires et neuropsychiatriques pouvant nécessiter leur arrêt. Ils exposent aussi à un risque d'interactions, notamment avec les psychotropes, souvent co-prescrits.
 - Au stade sévère, les anticholinestérasiques n'ont pas d'AMM et l'intérêt d'associer deux IACHÉ ou un IACHÉ à la mémantine n'est pas démontré.
- Un mois après une première prescription de l'un de ces médicaments, il est recommandé de revoir le patient pour une évaluation de la tolérance et un ajustement de la posologie. En cas d'intolérance ou d'impossibilité d'atteindre les doses maximales recommandées, il est possible de substituer un traitement par un autre.
- Au-delà de 6 mois de traitement, la prescription doit faire l'objet d'une réévaluation attentive. Si les objectifs attendus du traitement (stabilisation ou ralentissement du déclin cognitif par exemple) sont obtenus et en l'absence d'effets indésirables graves et/ou altérant la qualité de vie, ce traitement pourra être renouvelé une fois.
- Au bout de 1 an de traitement, sa poursuite devra être discutée avec l'aidant et le patient si possible, à la suite d'une réunion de concertation associant médecin généraliste traitant, gériatre, neurologue ou psychiatre, en relation avec le réseau de soins prenant en charge le patient, et dans la mesure où l'efficacité à 1 an a été maintenue.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

L'intérêt d'administrer la rivastigmine sous forme de dispositif transdermique, qui plus est dosé à 13,3 mg/24 h, par rapport à la voie orale, est discutable en raison d'un risque surdosage favorisé par un mésusage, dont les conséquences peuvent être graves.

Données cliniques

- Une étude (OPTIMA) de 72 à 96 semaines, comportant deux phases, l'une, ouverte, de 24 à 48 semaines, où tous les patients ont reçu la même dose d'EXELON (9,5 mg/24 h), l'autre uniquement chez les patients déclarés « déclineurs » au terme de la phase ouverte, a comparé deux dosages d'EXELON (9,5 mg/24 h vs 13,3 mg/24h) pendant 48 semaines.

Les critères d'efficacité principaux ont été la cognition et l'autonomie. La cognition a été évaluée selon l'ADAS-Cog, échelle composite dont le score varie de 0 à 70, explorant la mémoire, le langage et des fonctions exécutives. L'autonomie fonctionnelle a été évaluée par l'ADCS-ADL9, échelle composite évaluant les capacités aux activités de base de la vie quotidienne ainsi que certaines activités instrumentales. Son score global varie de 0 à 78.

- Les résultats sont statistiquement meilleurs avec le dosage à 13,3 mg/24h par rapport au dosage à 9,5 mg/24 h, mais la différence n'est pas cliniquement pertinente :

- sur la cognition, une différence n'est observée qu'à 24 semaines ; elle n'est que de 1,3 point, alors que l'efficacité est habituellement retenue lorsque la différence est d'au moins 4 points ;

- sur l'autonomie fonctionnelle, une différence est observée à 24 semaines (de 1,7 ou 2,3 points selon l'analyse retenue) et à 48 semaines (de 2,2 ou 2,5 points) ; la pertinence clinique d'une différence < 3 points sur un score allant de 0 à 78 est discutable.

- Dans cette étude, les effets indésirables observés sont conformes au profil de tolérance connu de la rivastigmine. Mais les troubles digestifs, psychiatriques et nerveux ont été plus fréquents au dosage 13,3 mg/24 h qu'au dosage 9,5 mg/24 h. Par ailleurs, le RCP fait désormais mention de réaction cutanée au site d'application, de dermatite allergique et de réaction cutanée disséminée d'hypersensibilité (fréquence inconnue).

- EXELON 13,3 mg/24 h n'a pas été comparé à un autre médicament ayant l'AMM dans la maladie d'Alzheimer.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par EXELON 13,3 mg, dispositif transdermique, est insuffisant dans son indication pour une prise en charge par la solidarité nationale.
- Avis défavorable à la prise en charge en ville et à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

