

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
19 octobre 2016

*Date d'examen par la Commission : 22 juin 2016*

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 6 juillet 2016  
a fait l'objet d'une audition le 5 octobre 2016.  
L'avis ci-après a été adopté le 19 octobre 2016.*

### *rivastigmine hydrogénotartrate*

#### **EXELON 1,5 mg, gélule**

2 plaquettes de 14 gélules (CIP : 34009 347 468 4 0)  
4 plaquettes de 14 gélules (CIP : 34009 347 469 0 1)

#### **EXELON 3 mg, gélule**

2 plaquettes de 14 gélules (CIP : 34009 347 471 5 1)  
4 plaquettes de 14 gélules (CIP : 34009 347 472 1 2)

#### **EXELON 4,5 mg, gélule**

2 plaquettes de 14 gélules (CIP : 34009 347 474 4 1)  
4 plaquettes de 14 gélules (CIP : 34009 347 585 0 8)

#### **EXELON 6 mg, gélule**

2 plaquettes de 14 gélules (CIP : 34009 347 587 3 7)  
4 plaquettes de 14 gélules (CIP : 34009 347 589 6 6)

#### **EXELON 2 mg/ml, solution buvable**

1 flacon de 50 ml avec seringue doseuse (CIP : 34009 363 489 2 9)

#### **EXELON 4,6 mg/24 h, dispositif transdermique**

30 sachets de 1 dispositif (CIP : 34009 381 947 9 1)

#### **EXELON 9,5 mg/24 h, dispositif transdermique**

30 sachets papier de 1 dispositif (CIP : 34009 381 949 1 3)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

|                   |   |
|-------------------|---|
| Code ATC          | <b>N06DA03 (médicament anti-Alzheimer, anticholinestérasique)</b>   |
| Motif de l'examen | <b>Réévaluation du Service Médical Rendu, à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale. Renouvellement d'inscription.</b> |
| Listes concernées | <b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)<br/>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>   |

|                        |  |
|------------------------|--|
| Indications concernées | <p>« Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. »</p> <p>« Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique. »</p> |
|------------------------|--|

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|  |  |
|--|--|
| AMM initiale   | Dates initiales (procédure centralisée) :<br>12/05/1998 : EXELON 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg, gélule (B/56)<br>02/06/1999 : EXELON 2 mg/ml, solution buvable (flacon de 50 ml)<br>17/09/2007 : EXELON 4,6 mg/24h et 9,5 mg/24h, dispositif transdermique (B/30)   |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I<br><br>Médicaments soumis à prescription médicale restreinte :<br>- Médicaments soumis à une surveillance particulière pendant le traitement<br>- 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. |
| Classification ATC   | 2016<br>N            Système nerveux<br>N06        Psychoanaleptiques<br>N06D      Médicaments contre la démence<br>N06DA    Anticholinestérasiques<br>N06DA03  Rivastigmine   |

## 02 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant le rapport d'évaluation (cf Annexe) et après débat et vote, la Commission estime :**

### 02.1 Service Médical Rendu

► La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie fréquente et grave.

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurologique dégénérative du système nerveux central, sévère et invalidante, dont les répercussions familiales et sociales sont considérables. Ses causes seraient multifactorielles, l'augmentation de l'âge apportant le plus grand risque. Jusqu'à 5% des cas sont liés à des causes génétiques, l'histoire médicale et de vie seraient également des facteurs contributifs. La MA est définie par l'association d'un syndrome démentiel et par l'existence de lésions cérébrales spécifiques à l'examen histologique du cerveau (perte neuronale, présence de dégénérescences neuro-fibrillaires et de plaques amyloïdes). Le syndrome démentiel est caractérisé par une détérioration progressive des fonctions cognitives : mémoire, langage et attention, fonctions visio-spatiales, fonctions exécutives d'anticipation, d'initiation et de planification des tâches, conscience de soi et de son environnement, capacités gestuelles (ou praxies) et capacité à reconnaître les êtres vivants et les objets (ou gnosies). Ces troubles s'accompagnent d'un retentissement significatif sur les activités professionnelles et sociales du malade. 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 (apathie, agitation, agressivité, fugues, délires, hallucinations). Dans les autres formes de démence, l'évolution est en général moins longue, moins insidieuse, moins chronique. 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.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables reste faible : la taille d'effet attendu reste au mieux modeste (effet essentiellement sur les troubles cognitifs après 6 mois de traitement) et au prix du risque de survenue d'effets indésirables pouvant nécessiter l'arrêt du traitement (troubles digestifs, cardiovasculaires et neuropsychiatriques notamment) et d'interactions médicamenteuses et altérer la qualité de vie.

► Les données pharmaco-épidémiologiques en conditions réelles d'utilisation des médicaments spécifiques de la MA ne permettent pas de conclure à un impact favorable sur les symptômes des patients.

Lors de la réévaluation de 2011, la Commission avait considéré « qu'il serait donc nécessaire que des données de qualité soient disponibles en France chez les personnes atteintes de MA permettant de documenter les conditions d'utilisation des médicaments prescrits dans le cadre de cette pathologie, leurs modalités de prise en charge, ainsi que les critères de santé publique (bénéfice pour le patient à moyen et long terme, impact sur l'organisation des soins, etc.). Ces données ne sont pas disponibles en 2016.

Compte tenu de l'absence d'argument en faveur d'une pertinence clinique des effets versus placebo dans les études disponibles, du risque avéré d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses chez des patients âgés et souvent polymédiqués, la Commission considère que ces médicaments n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique.

► Il n'existe pas d'autre médicament ayant une indication validée (AMM) dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. D'autres interventions non médicamenteuses (cf. stratégie thérapeutique) peuvent être envisagées pour prendre en charge les patients pour améliorer notamment leur qualité de vie et favoriser leur maintien à domicile.

► Intérêt de santé publique :

Le poids de la MA sur la santé publique est majeur compte tenu :

- d'une prévalence et d'une incidence élevées ;
- de l'impact de cette maladie sur la perte d'autonomie et sur la mortalité ;
- de son retentissement physique, psychologique et financier sur les proches des sujets.

Dans la sous-population des sujets atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie (pour la mémantine), tout comme dans celle des sujets atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie (pour les IChE), le poids sur la santé publique reste majeur.

L'amélioration de la prise en charge globale de la MA est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique, plan MA successifs).

Les résultats des études sont convergents sur l'existence d'un effet faible des traitements sur la cognition, le fonctionnement global et sur les activités de la vie quotidienne des patients par rapport au placebo. Néanmoins, l'impact rendu par ces médicaments en conditions réelles d'utilisation sur la morbi-mortalité et la qualité de vie reste toujours à démontrer car :

- la question de la transposabilité des résultats d'efficacité continue de se poser dans la mesure où les traitements n'ont été évalués que dans le cadre d'essais cliniques incluant des patients peu représentatifs de ceux rencontrés en conditions réelles d'utilisation (en termes d'âge, de comorbidités, de traitements associés), dont la durée de traitement était limitée le plus souvent à 6 mois et dans lesquels la présence d'un aidant était le plus souvent requise.
- les données sur les critères de santé publique tels que le retard à l'entrée en institution, le passage à un stade de sévérité ultérieur, le poids sur les aidants ou la mortalité restent insuffisantes pour conclure à un impact favorable.

En conséquence, ces spécialités n'ont pas d'impact positif et pourraient avoir, du fait de leurs effets indésirables, un impact négatif sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments et du recul disponible, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités EXELON est insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale dans les indications de l'AMM.**

## 03 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription des spécialités EXELON sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

### ► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques de EXELON.