



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juin 2007

- Spécialités examinées dans le cadre de la réévaluation du service médical rendu des médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer en application de l'article R 163-21 du code de la Sécurité Sociale.

EBIXA 10 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 56 comprimés : CIP : 359 553-1

Boîte de 100 comprimés : CIP : 564 933-7

EBIXA 10 mg/g, solution buvable en gouttes

Flacon de 50 g : CIP : 359 556-0

Laboratoire LUNDBECK

Mémantine chlorhydrate

Liste I

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.
- médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement

Date de l'AMM (procédure européenne centralisée) : **15 mai 2002.**

Date des derniers Rectificatifs AMM : 15 novembre 2005 et **27 avril 2006**

Remboursement SSoc : 65% (B/56 et sol buv)

Agréés aux Collectivités (toutes présentations).

Remarque : Cet avis de réévaluation ne concerne que les indications de la mémantine (EBIXA) dans le traitement des formes **modérément sévères à sévères** de la maladie d'Alzheimer.

Un avis spécifique dans le traitement des formes modérées (extension d'indication) a été rendu par la Commission de la transparence le 20 juin 2007.

Direction de l'évaluation des Actes et Produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Mémantine (chlorhydrate)

1.2. Indications

Traitement des patients atteints d'une forme **modérée** à **sévère** de la maladie d'Alzheimer.

1.3. Posologie

Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient.

Adultes : **La dose quotidienne maximale est de 20 mg.** Pour réduire le risque d'effets secondaires, la dose d'entretien est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des 3 premières semaines en procédant comme suit :

- **le traitement doit débiter à 5 mg par jour** (un demi-comprimé le matin ou 10 gouttes) durant la première semaine.
- la deuxième semaine, la dose passe à 10 mg par jour (un demi-comprimé ou 10 gouttes deux fois par jour)
- la troisième semaine, une dose de 15 mg par jour est recommandée (un comprimé ou 20 gouttes le matin, et un demi-comprimé ou 10 gouttes l'après-midi).

A partir de la 4^{ème} semaine, le traitement peut être poursuivi à la dose d'entretien recommandée, soit 20 mg par jour (un comprimé ou 20 gouttes deux fois par jour).

Personnes âgées : sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour (10 mg deux fois par jour) comme décrit ci-dessus.

Enfants et adolescents de moins de 18 ans : la sécurité et l'efficacité de la mémantine chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas été démontrées.

Insuffisance rénale :

- patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement insuffisante (taux sérique de créatinine jusqu'à 130 $\mu\text{mol/l}$ maximum) : aucune réduction de dose nécessaire
- patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 40 et 60 ml/min/1,73m^2) : réduction de la dose à 10 mg par jour.
- patients ayant une insuffisance rénale sévère : aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance hépatique : il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de la mémantine chez des patients ayant une insuffisance hépatique.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

N : Système nerveux
N06 : Psychoanaleptiques
N06D : Médicaments contre la démence
N06DX: Autres anti-démentiels
N06DX01 Mémantine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- Dans les formes modérées à sévères de la maladie : néant.

La mémantine (EBIXA) est un antagoniste des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate ce qui la distingue par son mécanisme d'action des médicaments à effet anti-cholinestérasique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (médicaments « anti-cholinestérasiques ») indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans les formes **légères** à **modérément sévères** :

- donépézil (ARICEPT)
- galantamine (REMINYL et REMINYL LP)
- rivastigmine (EXELON)

- dans les formes **sévères** de la maladie : néant.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Une recherche documentaire a été effectuée par la HAS

I – Sources interrogées

- Cochrane Library
- National guideline clearinghouse
- HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA)
- Sites des agences d'évaluation
- Bases de données bibliographiques Medline, Embase, Pascal.

II – Stratégie de recherche

Les recommandations et rapports d'évaluation sur les traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer publiés depuis 2000 ont été systématiquement recherchés.

Les méta-analyses et les études contrôlées randomisées ont été recherchées depuis janvier 2000 à l'aide des mots-clés suivants :

(Memantine[MeSH] OR Memantine[Title] OR Ebixa[Title]) AND Alzheimer Disease[MeSH]
AND
(Meta-Analysis[MeSH] OR Meta-Analysis[Publication Type] OR Meta Analysis[Title] OR Systematic Review[Title] OR Randomized Controlled Trials[MeSH] OR Randomized Controlled Trial[Publication Type] OR Randomized[Title/Abstract]).

3.1 Rappel des données d'efficacité déjà évaluées par la Commission dans les formes modérément sévères à sévères de la maladie

Lors du premier examen d'EBIXA par la Commission de la transparence (Avis du 4 décembre 2002), la démonstration de l'efficacité était basée sur les résultats de deux études (études **9403 et 9605**) ayant comparé 10 à 20 mg/j de mémantine à un placebo essentiellement chez des patients ayant une forme sévère de la maladie. L'une de ces études a concerné des patients en institution (étude MRZ 9403), l'autre des patients ambulatoires (étude pivot 9605).

3.1.1. Etude **MRZ 9403/Winblad 1999**

Méthodologie : étude réalisée chez 167 patients institutionnalisés âgés de 60 à 80 ans, ayant une démence à un stade sévère (score MMSE¹ < 10, scores CGI-S² et score GDS³ compris entre 5 et 7), de type Alzheimer ou de type vasculaire. La mémantine a été administrée à la posologie de 10 mg/jour. La durée de l'étude a été de 3 mois (dont 1 semaine de titration). Une analyse ne portant que sur les patients ayant une démence de type Alzheimer a été sollicitée par le CSP. Soit 79 patients.

Les critères principaux d'efficacité ont été une amélioration clinique globale (CGI-C, Clinical Global Impression of Change, de 1 à 7) associée à un changement du fonctionnement global apprécié par le sous score de la dépendance aux soins de l'échelle BGP (23 items, score de 0 à 46). L'évaluation cognitive (par le sous score de l'échelle BGP, items 10 à 14) et une analyse selon la réponse⁴ au traitement ont été des critères secondaires.

¹ MMSE : Mini Mental State Examination. Score variant de 0 (patient très atteint) à 30 (patient normal).

² CGI-S : Score Clinical Global Impression of Severity. Score CGI-S de 1 (très forte amélioration) à 7 (dégradation majeure). score de 4 correspondant à un état stable.

³ GDS : Score Global Deterioration Scale. Score GDS de 1 (normal) à 7 (atteinte cognitive très sévère).

⁴ Ont été considérés comme répondeurs les patients ayant un score CGI-C compris entre 1 et 3 et associée à une amélioration de plus de 15% de la dépendance aux soins (sous-échelle BGP).

Résultats

Résultats de l'analyse LOCF :

	PLACEBO (n= 38)	EBIXA 10mg/jour (n= 41)	p
Evaluation globale (score CGI-C)	3,47	3,15	0,002
Evaluation de la dépendance aux soins (BGP)	-2,79	-5,76	0,003
Evaluation cognitive (BGP)	-1,03	-2	0,007
Patients répondeurs	32% (12/38)	61% (25/41)	0,003

Commentaires

Cette étude de courte durée n'a concerné qu'un nombre limité de patients. Les différences observées en faveur de la mémantine et en comparaison au placebo, ont été faibles.

3.1.2. Etude **9605/Reisberg et al., 2003 (1)**

Méthodologie : étude d'une durée de 28 semaines qui a comparé l'efficacité et la tolérance de 20 mg/j de mémantine en 2 prises quotidiennes à celles d'un placebo chez 252 patients ambulatoires de plus de 50 ans (âge moyen 76 ans, 33% d'hommes) ayant une maladie d'Alzheimer probable. Ces patients ont été inclus à un stade qualifié de modérément sévère à sévère, avec un score MMSE compris entre 3 et 14 au moment de l'inclusion, un score GDS compris entre 5 et 6 et une détérioration fonctionnelle évaluée par l'échelle FAST⁵ (score supérieur à 6).

Les critères principaux d'efficacité ont été une évaluation globale (à l'aide du score de l'échelle CIBIC-plus⁶ et une évaluation fonctionnelle des activités de la vie quotidienne (selon le score ADCS-ADLsev⁷).

Les critères secondaires ont été une évaluation de la cognition (par le score SIB variant de 0 à 100 et le score MMSE), des troubles neuropsychiatriques (par le score à l'échelle NPI (NeuroPsychiatric Inventory scale), à l'aide de scores des échelles pluridimensionnelles GDS et FAST, du temps de prise en charge pour l'aidant (analyse RUD Resource Utilisation in Dementia) et de l'entrée en institution.

Une analyse en fonction de la réponse au traitement a été faite, avec plusieurs définitions de répondeurs.

⁵ Échelle FAST : **F**unctional **A**ssessment **S**taging. Le score varie de 1 (aucune difficulté) à 16 (patient incapable de tenir sa tête). Les niveaux intermédiaires correspondent à la possibilité de réaliser des activités de base : se laver, s'habiller, faire sa toilette, aller aux toilettes.

⁶ Le score de l'échelle CIBIC-Plus (**C**linician's **I**nterview-**B**ased **I**mpression of **C**hange with caregiver input) varie de 1 (amélioration marquée) à 7 (aggravation marquée). Sont considérés comme non aggravés les patients dont le score est inférieur à 4.

⁷ L'échelle ADCS-ADLsev (**A**lzheimer's **D**isease **C**ooperative **S**tudy-**A**ctivities of **D**aily **L**iving inventory modified for severe dementia) utilise 19 items de sévérité conduisant à un score de 54 (performances optimales)

Rappel des définitions des répondeurs

Répondeur	Définition
Répondeur 1	Patients ayant : - Un score CIBIC-plus ≤ 4 à 28 semaines (patient non aggravé), et - Variation du score ADCS-ADL entre l'état initial et la fin du traitement ≥ 0 (patient amélioré ou stable), et ; - Variation du score SIB ≥ 0 entre l'état initial et la fin du traitement (patient amélioré ou stable) ;
Répondeur 2	Patients ayant : - Un score CIBIC-plus ≤ 4 à 28 semaines (patient non aggravé), et - Variation du score ADCS-ADL entre l'état initial et la fin du traitement ≥ 0 (patient amélioré ou stable), ou - Variation du score SIB ≥ 0 entre l'état initial et la fin du traitement (patient amélioré ou stable) ;
Répondeur 3 (définis a posteriori)	Patients ayant : - Un score CIBIC-plus ≤ 4 à 28 semaines (patient non aggravé), et - Variation du score SIB ≥ 0 entre l'état initial et la fin du traitement (patient amélioré ou stable);

Résultats

Suivi des patients : 28% (71/252) des patients ont arrêté l'étude prématurément : 29 (23%) dans le groupe EBIXA et 42 (33%) dans le groupe placebo. Parmi eux, 35 pour cause d'effet indésirable.

- Résultats pour les critères principaux (analyse per protocole) à 28 semaines

	PLACEBO (n= 84)	EBIXA 20mg/jour (n= 97)	p
Score CIBIC-plus (score 1 à 7)	4,7	4,4	0,03
Patients ayant un score CIBIC-plus compris entre 1 et 3 (amélioration)	10 (8%)	19 (15%)	
Patients ayant un score CIBIC-plus compris entre 1 et 4 (amélioration ou stabilisation)	34 (27%)	57 (45%)	
Variation du score ADCS-ADLsev	-5,9	-2,5	0,003

- Résultats pour les critères secondaires d'efficacité

Une amélioration des scores des échelles SIB et FAST en faveur du groupe traité par mémantine par rapport au groupe placebo a été observée.

Résultats de l'analyse en fonction de la réponse au traitement

Répondeurs 1	6%	11%	NS
Répondeurs 2	10%	29%	S
Répondeurs 3	6%	21%	S

Pendant la durée de l'étude :

- Durée de l'assistance mensuelle : diminution significative de 45 heures par mois en faveur du groupe traité par mémantine par rapport au placebo (414 heures versus 456 heures)
- Entrées en institution : 1/126 patients dans le groupe mémantine versus 5/126 dans le groupe placebo.

Pour les autres critères secondaires (MMSE, GDS et NPI) : pas d'amélioration du groupe mémantine par rapport au groupe placebo mise en évidence.

En conclusion, la mémantine a contribué à une détérioration significativement plus faible des activités de la vie quotidienne et du déclin cognitif de ces patients. Les taux de réponse à 6 mois (amélioration ou stabilisation significative observée pour 29% des patients traités par mémantine versus 10% des patients traités par placebo) tendent à confirmer les résultats favorables

observés « en moyenne » sur les activités de la vie quotidienne et sur l'impression clinique globale. Très peu d'effets indésirables ont été rapportés.

Les données prises en compte ont été limitées (effectifs et durée d'étude faibles). L'effet spécifique lié au traitement (réponse au traitement diminué de la réponse au placebo) a varié de 5% (répondeur 1) à 19 % (répondeur 2) selon les critères de définition de la réponse au traitement. La quantité d'effet appréciée par la variation des scores des différentes échelles a été modeste sur la période de temps considérée.

Dans les formes modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, aucune donnée comparative versus un traitement de référence n'a été présentée.

3.2. Nouvelles données cliniques dans les formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer.

- Deux études cliniques ont comparé chez des patients ambulatoires la mémantine au placebo durant 24 semaines : étude **MD-02/Tariot et al., 2004 (2)** en bithérapie avec le donépézil (un anticholinestérasique) et étude **MD-01.Cummings et al., 2006 (3)**

- Une **analyse poolée** (complétée d'une analyse en sous-groupe chez les patients avec des troubles du comportement) des trois études contrôlées et réalisées chez des patients ambulatoires 9605 (monothérapie), MD-01 et MD-02 (bithérapie).

- Une **méta-analyse récente** réalisée par le groupe Cochrane des études ayant évalué la mémantine chez les patients ayant une forme légère à sévère de la maladie d'Alzheimer (4). (Note. Toutes les études citées ci-dessus ont été prises en compte dans la méta-analyse Cochrane).

- Une **étude observationnelle** sur l'utilisation d'EBIXA en situation réelle, réalisée par l'INSERM à la demande de la Direction Générale de la Santé est actuellement en cours. Les premiers résultats issus d'un rapport intermédiaire rédigé par l'INSERM sont présentés par le laboratoire (5).

Nota. Cette étude est prise en compte dans l'annexe « Données d'utilisation ».

Méthodologie des études cliniques disponibles

Etude	Niveau de MMSE à l'inclusion	Design	Nombre de patients randomisés	Principaux critères d'efficacité
Etudes cliniques de phase III dans les formes modérément sévères à sévères				
<i>Etude clinique réalisée chez des patients vivant en institution</i>				
9403	0-9	Randomisée vs placebo, double aveugle, multicentrique (monothérapie) 12 semaines	166 PBO : 84 MEM : 82	CGI-C BGP dépendance IADL
<i>Etudes cliniques réalisées chez des patients ambulatoires</i>				
9605	3-14	Randomisée vs placebo, double aveugle, multicentrique (monothérapie) 28 semaines	252 PBO : 126 MEM : 126	SIB CIBIC-plus ADCS-ADL ₁₉ NPI
MD-01	5-14	Randomisée vs placebo, double aveugle, multicentrique (monothérapie) 24 semaines	350 PBO : 172 MEM : 178	SIB CIBIC-plus ADCS-ADL ₁₉ NPI
MD-02	5-14	Randomisée vs placebo (patients traités par donépézil), double aveugle, multicentrique (bithérapie) 24 semaines	404 PBO : 201 MEM : 202	SIB CIBIC-plus ADCS-ADL ₁₉ NPI

3.2.1 Etude MD-01

L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité et la tolérance de la mémantine à celles d'un placebo après 6 mois⁸ de traitement chez des patients ambulatoires ayant une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer.

Méthodologie

Pour être inclus, les patients devaient avoir un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer, établi à partir des critères NINCDS-ADRDA, un score MMSE compris entre 5 et 14 et ne pas être traités par inhibiteur de l'acétylcholinestérase pendant la durée de l'étude.

A l'issue d'une période de pré-sélection de 1 à 2 semaines où chaque patient a reçu un placebo, deux groupes de traitement ont été constitués par tirage au sort : 178 patients ont été randomisés dans le groupe mémantine et 172 dans le groupe placebo. La période de titration pour atteindre la dose de 20 mg/j de mémantine a été de 1 mois.

Le critère principal d'efficacité a été défini par le changement entre l'inclusion et la fin de l'étude (6 mois) du score SIB (évaluation des troubles cognitifs) et du score ADCS-ADL (évaluation des capacités fonctionnelles).

Les évaluations globales (score CIBIC-plus, score BGP total et dimensions de dépendance aux soins et évaluation cognitive), des troubles du comportement (score NPI), des activités de la vie quotidienne (score FAST), du temps passé par les aidants (score RUD) à 6 mois ont été des critères d'efficacité secondaires.

Résultats après 6 mois (24 semaines) de traitement

Sur les 350 patients randomisés, 260 patients (soit 74,3%) ont terminé l'étude (73,3% dans le groupe placebo et 75,3% dans le groupe mémantine). La fréquence des arrêts d'étude a été comparable entre les deux groupes de traitement. Les arrêts d'étude ont été le plus souvent liés à la survenue d'un effet indésirable, rapporté chez 13,4% des patients du groupe placebo et chez 12,4% des patients du groupe mémantine. Le recours antérieur à un anticholinestérasique (donépézil, rivastigmine ou galantamine) avant l'inclusion était comparable dans les deux groupes de traitement ; il a concerné tous les patients avec une durée du traitement de l'ordre de 5 mois. La dose moyenne journalière de mémantine a été 17,8 mg.

- Dans le domaine cognitif : aucune différence n'a été mise en évidence entre les patients des deux groupes évalués comparativement pour l'évolution du score SIB.
- Retentissement fonctionnel évalué par le score ADCS-ADL : aucune différence n'a été mise en évidence entre les patients des deux groupes comparés.
- Evaluation des critères secondaires d'efficacité : évaluation globale par le score CIBIC-plus, scores NPI, BGP, FAST : aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement.

En conclusion, les résultats de l'étude MD-01 n'ont pas permis de mettre en évidence un bénéfice clinique de la mémantine par rapport au placebo dans les domaines cognitif (score SIB) et fonctionnel (score ADCS-ADL), après 6 mois de traitement chez ces patients.

⁸ Note. Les patients ayant complété les 24 semaines ont eu la possibilité de poursuivre leur traitement dans une phase d'extension en ouvert, non comparative et optionnelle. Seuls les résultats des études comparatives et randomisées sont prises en compte pour l'analyse de l'efficacité.

3.2.2 Etude MD-02,

L'objectif de cette étude était, chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer déjà traités par 5 à 10 mg/j de donépézil depuis au moins 3 mois, de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association donépézil + mémantine à celles de l'association donépézil + placebo (2).

Méthodologie

Pour être inclus, les patients devaient avoir un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer établi à partir des critères NINCDS-ADRDA et être diagnostiqués à un stade modérément sévère à sévère de la maladie, avec un score MMSE compris entre 5 et 14. Ils devaient avoir été traités par donépézil (Aricept) au cours des 6 derniers mois, et à une dose stable (5-10 mg/jour) pendant les 3 mois précédents l'inclusion. La durée de l'évaluation a été de 24 semaines (6 mois). Les patients ayant complété les 24 semaines ont eu la possibilité de poursuivre leur traitement dans une phase d'extension non comparative en ouvert et optionnelle.

Les patients ont été randomisés à l'issue d'une période de pré-sélection d'une à deux semaines, pendant laquelle chaque patient a reçu un placebo. Deux groupes de traitement ont été constitués par randomisation : 202 patients dans le groupe traité par l'association mémantine/donépézil, 201 dans le groupe traité par placebo/donépézil. La période de titration pour atteindre la dose de 20 mg de mémantine par jour a été de 4 semaines.

Deux critères d'efficacité principaux ont été retenus : l'évolution entre l'inclusion et la fin de l'étude (24 semaines) du score SIB (cognition) et du score ADCS-ADL (retentissement fonctionnel). Les évaluations globale (score CIBIC-plus), des troubles du comportement (score NPI), des activités de la vie quotidienne (score FAST), du fonctionnement global (score BGP total et dimensions de dépendance aux soins et évaluation cognitive), du temps passé par les aidants (score RUD), à 6 mois, ont été des critères d'efficacité secondaires.

Résultats d'efficacité après 24 semaines de traitement

Sur les 403 patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement, 322 (soit 79,9%) patients ont terminé l'étude (74,6% pour le groupe placebo/donépézil et 85,1% pour le groupe mémantine/donépézil ; $p=0.01$). Les arrêts d'étude ont été le plus souvent liés à la survenue d'un effet indésirable, rapporté chez 12,4% des patients du groupe placebo/donépézil et chez 7,4% des patients du groupe mémantine/donépézil. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables sur les critères de l'âge (dont 13% de sujets de plus de 85 ans), du sexe et du niveau de sévérité de la maladie d'Alzheimer (niveau de MMSE). Une différence a été observée sur les critères du poids et du score HIS. La durée moyenne du traitement a été 144 jours dans le groupe mémantine/donépézil et de 155 jours dans le groupe placebo/donépézil. Les patients ont reçu du donépézil pendant 2 ans en moyenne.

- Dans le domaine cognitif : une différence sur le score SIB de 3,4 points (score SIB variant de 0 à 100 points) a été mise en évidence en faveur de l'association (mémantine + donépézil) (analyses concordantes en LOCF et OC), $p < 0,001$.

La détérioration des activités de la vie quotidienne sur le score ADCS-ADL₁₉ (score pouvant varier de 0 à 54) a été moindre sous donépézil + mémantine que sous donépézil + placebo (analyses concordantes en LOCF et OC) : -2,0 (0,50) versus - 3,4 (0,51), $p = 0,03$. La question de la pertinence clinique de cette différence (1,4 point sur une échelle à 54 points) se pose.

Résultat sur les scores SIB et ADCS-ADL (population ITT)

Résultat sur les scores SIB et ADCS-ADL (population ITT)						
	Placebo/Donépétil		Mémantine/Donépétil		Différence moyenne (moindres carrés)	P
	N	Moyenne (σ)	N	Moyenne (σ)		
SIB						
Valeur à l'inclusion	197	79,8 (14,2)	198	77,8 (15,5)		
Evolution à S24 (LOCF)	196	-2,5	198	-0,9	3,4	<0,001
Evolution à S24 (OC)	153	-2,4	171	1,0	3,4	<0,001
ADCS-ADL						
Valeur à l'inclusion	197	36,2 (9,3)	198	35,9 (9,8)		
Evolution à S24 (LOCF)	197	-3,4	198	-2,0	1,4	0,028
Evolution à S24 (OC)	152	-3,3	172	-1,7	1,6	0,020

Critères secondaires de jugement:

- Score CIBIC-plus

La différence observée entre les deux groupes de traitement a été en faveur du groupe recevant les deux médicaments : score de 4,41 points (0,074) dans le groupe mémantine + donépétil à comparer à un score moyen de 4,66 points (0,075) dans le groupe placebo+donépétil, p=0,03 (résultats en OC et en LOCF concordants).

- Scores NPI, FAST et BGP

L'évaluation des troubles du comportement, mesurés par le score NPI a montré une différence significative en faveur des patients sous mémantine. Des résultats en faveur des patients sous mémantine ont été observés lors de l'évaluation du fonctionnement global mesuré par le score total BGP, notamment sur la dépendance aux soins chez ces patients ambulatoires.

Résultats sur les scores NPI, FAST et BGP (LOCF)

Scores	Placebo/Donépétil	Mémantine/ Donépétil	p
NPI	3,7	-0,1	0,002
FAST	0,4	0,4	0,990
BGP (total)	3,3	1,1	<0,001
BGP (dépendance aux soins)	2,3	0,8	0,001
BGP (cognitif)	0,5	0,2	0,035

Le taux d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables a été de 7,4% (15 patients) sous bithérapie et de 12,4% (25 patients) sous donépétil.

En conclusion, il s'agit de la première étude publiée randomisée ayant comparé l'intérêt de l'association de plusieurs médicaments dans la prise en charge des patients à un stade modérément sévère à sévère de la maladie.

Les résultats de cette étude ont mis en évidence une plus grande efficacité de l'association mémantine 20 mg/j + donépétil 10 mg/j que de la monothérapie par 10 mg/j de donépétil dans les domaines cognitif, global et fonctionnel chez des malades ambulatoires et à l'issue de 6 mois de traitement.

De nombreux critères d'efficacité ont été évalués (risque d'inflation du risque alpha). Les différences observées entre les deux groupes de patients ont une amplitude modeste : 3,4 points sur une échelle de 100 points pour la SIB par exemple. La durée d'évaluation a été limitée à 6 mois alors que la maladie évolue pendant plusieurs années.

La tolérance de cette association a été bonne durant cette période.

La question de la pertinence clinique d'une stratégie thérapeutique qui associerait ces deux médicaments (ou plus généralement un IACHÉ et la mémantine) se pose, tant du

point de vue réglementaire que de sa pertinence. Le RCP des médicaments n'aborde pas la question des associations.

Les résultats de cette étude, favorables à une bithérapie sont mis en avant par certains experts pour justifier sa prescription chez certains patients. La taille des effets observés a été modeste, malgré une action pharmacologique combinée des deux principes actifs.

Une seule étude (concluante) a été réalisée à ce stade de sévérité de la maladie ; une étude réalisée avec cette même association a été non concluante, mais chez des sujets à un stade de sévérité moindre. Une nouvelle étude clinique serait donc utile pour confirmer (ou non) l'intérêt de cette (nouvelle) option thérapeutique possiblement utile à certains patients et pour mesurer son impact clinique à plus long terme, tant en termes d'efficacité que de sécurité d'emploi.

3.2.3 Analyse poolée des études 9605/Reisberg *et al.*, 2003 (1), MD-01 et MD-02/Tariot *et al.*, 2004 (2)

Cette analyse a été prise en compte dans le cadre d'une méta-analyse réalisée par le groupe Cochrane, dont les résultats sont exposés dans la suite du document.

3.2.4 Résultats de la méta-analyse Cochrane (4)

METHODOLOGIE

Date de mise à jour : 22 février 2006

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de la mémantine chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer, de démence vasculaire ou de démence mixte, quel que soit le stade d'évolution de la maladie.

Critères de jugement

Les critères d'efficacité ont porté sur l'impression clinique globale, l'évaluation des fonctions cognitives, l'évaluation fonctionnelle des activités de vie quotidienne, des troubles neuropsychiatriques, la qualité de vie, l'entrée en institution, l'impact pour les aidants (« carers »), les sorties d'essai et les événements indésirables.

Etudes retenues

L'effet de la mémantine chez les patients ayant une forme modérément sévère (« moderate ») à sévère (« severe ») de la maladie d'Alzheimer a été évalué à partir de la méta-analyse des études randomisées versus placebo, en groupes parallèles, en double aveugle de trois études cliniques : **9605/Reisberg *et al.*, 2003, MD-01 et MD-02/Tariot *et al.*, 2004.**

RESULTATS

- Chez les patients ayant une forme modérément sévère (« moderate ») ($MMSE \leq 14$) à sévère (« severe ») ($MMSE > 3$) de la maladie d'Alzheimer, effets de 20 mg/j de mémantine en comparaison au placebo, après 24 à 28 semaines de traitement.

La durée et le choix similaire des critères principaux de jugement de ces trois études rendent méthodologiquement acceptables sa réalisation. Néanmoins, l'étude MD-02 a comparé les effets de l'association de la mémantine au placebo chez des patients recevant par ailleurs déjà du donépézil.

Deux des trois études retenues ont montré un effet de faible taille en faveur de la mémantine.

- Impression clinique globale (964 patients) : différence significative en faveur de la mémantine à partir du CIBIC-Plus de 0,28 points sur une échelle dont le score varie entre 0 et 7, IC95% [0,15 ; 0,41], $p < 0,0001$.

- Effets sur la cognition (976 patients) : différence significative en faveur de la mémantine, avec une différence de 2,97 sur l'échelle SIB qui varie de 0 à 100 points, IC95% [1,68 ; 4,26], $p < 0,00001$.

- Evaluation fonctionnelle des activités de la vie quotidienne mesurée (978 patients) : différence significative en faveur de la mémantine, avec une différence à l'ADCS-ADL19 de 1,27 points sur une échelle de 54 points, IC95% [0,44 ; 2,09], $p = 0,003$.

- Evaluation des troubles neuropsychiatriques (936 patients): différence significative en faveur de la mémantine de 2,76 points sur l'échelle NPI de 144 points, IC95% [0,88 ; 4,63], $p = 0,004$.

La survenue d'une agitation considérée en tant qu'effet indésirable, a été moindre sous mémantine que sous placebo : 12% (58/506) versus 18% (88/499), OR : 0,6, IC95% [0,42 ; 0,86], $p = 0,005$, soit une différence de 6%. Mais, il n'a pas été établi que les troubles de l'humeur ou du comportement déjà présents aient été réduits (ou supprimés) davantage sous mémantine que sous placebo.

La mémantine a été bien tolérée. Aucune différence significative n'a été observée entre les patients sous mémantine et chez ceux sous placebo pour le nombre de patients ayant eu au moins un effet indésirable.

Parmi les patients ambulatoires au moment de leur inclusion, 5/66 sous placebo et 1/84 sous mémantine ont du être admis dans une institution spécialisée.

Dans une étude (9605/Reisberg 2003), il est apparu que la durée des tâches accomplies par les aidants a été davantage réduite pour les patients traités par mémantine. (de l'ordre de 50 heures selon les analyses).

- L'effet de la mémantine chez les patients ayant une forme légère à sévère de la maladie d'Alzheimer et une démence vasculaire a aussi été évalué à l'aide d'une analyse poolée de 8 études randomisées versus placebo d'une durée de 6 mois : 9605/Reisberg *et al.*, 2003, MD-01 et MD-02/Tariot *et al.*, 2004, 9202/Wilcock *et al.*, 2002, 9408/Orgogozo *et al.*, 2002, MD-10/Peskind *et al.*, 2004, MD-12, 99679 (Lundbeck). La mémantine a été plus efficace que le placebo sur les 4 critères d'efficacité suivants : impression clinique globale, cognition, retentissement fonctionnel sur les activités de la vie quotidienne, humeur et comportement.

DISCUSSION

Concernant la méthodologie

- Il n'est pas certain que le risque de base des patients relevant de la bithérapie soit comparable à celui des patients traités par monothérapie.
- Une hétérogénéité entre les études a été observée.

Concernant les résultats

- Selon l'analyse poolée des trois études retenues, 20 mg/j de mémantine a eu un effet supérieur à celui du placebo : sur la cognition, l'humeur, le comportement et la capacité à effectuer les activités de la vie quotidienne. Ces effets apparaissent cliniquement détectables.
- la quantité d'effet mise en évidence peut-être qualifiée de faible à modeste (0,3 points au CIBIC-Plus, 3 points à la SIB, 2,8 points au NPI et 1,3 points à l'ADCS-ADL) en fonction des critères de jugement évalués. L'interprétation de ces résultats doit tenir compte du fait que les critères de jugement ont été nombreux et qu'il s'agit pour la plupart de critères composites.
- il y a environ 10% à 15% de patients répondeurs de plus dans le groupe traité par mémantine que dans le groupe recevant un placebo. Les résultats en faveur de la mémantine ont donc concerné un nombre limité des patients de ces études, sans que l'on sache les identifier avant traitement.

CONCLUSION

Des effets statistiquement significatifs en faveur de la mémantine en comparaison au placebo ont été mis en évidence dans plusieurs domaines (cognition et retentissement sur les activités de la vie quotidienne). De plus, les patients sous mémantine ont été moins fréquemment agités que ceux sous placebo.

Il n'est pas possible de situer l'apport de la mémantine, en comparaison aux médicaments à effet anticholinestérasique, en l'absence d'étude comparative.

La quantité d'effet observée en comparaison au placebo est apparue faible à modeste dans les études cliniques contrôlées. La mémantine a été bien tolérée.

Selon les auteurs de la Cochrane, ces données justifient la prescription de 20 mg/j de mémantine uniquement chez les patients ayant un score MMSE < 15 (ce qui correspond aux stades modérément sévère à sévère de la maladie).

3.3. Données d'utilisation

Selon le rapport parlementaire de 2005 sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, moins d'un tiers des patients atteints de Maladie d'Alzheimer seraient traités par des médicaments spécifiques en France (6).

En 2006, selon les données Thalès, 29 240 patients, ayant consulté un médecin généraliste pour une Maladie d'Alzheimer, ont été traités par Ebixa.

En 2006, selon les données IMS, 264 000 prescriptions d'Ebixa ont été effectuées, dans 90.2% des cas par des médecins généralistes et 9.8% par des neuropsychiatres. Dans 61% des cas, les prescriptions ont été réalisées lors d'une visite à domicile et dans 39% des cas lors d'une consultation au cabinet du médecin. Ces prescriptions correspondaient dans 80.3% des cas à une maladie d'Alzheimer.

Une synthèse des données disponibles sur la prescription et l'utilisation des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer est présentée dans l'annexe « Données d'utilisation ».

3.4. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables attendus avec la mémantine à une posologie comprise entre 10 et 20 mg/j sont des maux de tête, une somnolence, de la constipation et des vertiges. Dans les formes modérées, l'incidence de survenue des hallucinations a été plus faible chez les patients sous mémantine (0,8%) que chez ceux sous placebo (2,6%). Dans les formes sévères, il ne peut être exclu que la mémantine provoque ou aggrave des hallucinations (Cf. RCP).

Au vu des données cliniques limitées, le RCP d'EBIXA mentionne la nécessité d'une surveillance particulière chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque sévère ou une hypertension artérielle non contrôlée.

3.5. Conclusion

Chez les patients ayant une forme modérément sévère (MMSE $\leq$ 15) à sévère (MMSE $\geq$ 3) de la maladie d'Alzheimer, après 24 à 28 semaines de traitement, des effets statistiquement significatifs en faveur de la mémantine à la posologie de 20 mg/j ont été mis en évidence dans plusieurs domaines (cognition et retentissement sur les activités de la vie quotidienne notamment), en comparaison au placebo. De plus, la fréquence de survenue d'une agitation nouvelle a été plus faible chez les patients traités par mémantine que chez ceux sous placebo.

La quantité d'effet observée en comparaison au placebo est apparue faible à modeste dans les études cliniques contrôlées chez ces patients. La mémantine a été bien tolérée.

Il n'est pas possible de situer l'apport de la mémantine, en comparaison aux médicaments à effet anticholinestérasique, en l'absence d'étude comparative aux stades modérément sévères. La mémantine (EBIXA) est aussi indiquée aux stades sévères de la maladie.

Il est possible que certains patients (non repérables avant traitement) tirent un bénéfice supplémentaire de l'association de la mémantine au donépézil en comparaison à un traitement par donépézil seul. La taille de l'effet est faible à modeste. Cette nouvelle option thérapeutique préconisée par certains experts (mais non validée formellement par l'AMM des deux médicaments) repose sur les résultats d'une seule étude clinique. Aucun bénéfice n'a été retiré par les patients inclus à un stade de sévérité moindre dans une autre étude comparative versus placebo (étude MD-12).

4 Recommandations de la Commission

4.1. Réévaluation du service médical rendu dans le traitement des formes modérément sévères à sévères :

4.1.1 Gravité de la pathologie

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurologique dégénérative du système nerveux central, sévère et invalidante, dont les répercussions familiales et sociales sont considérables.

Elle est définie par l'association d'un syndrome démentiel et, à l'examen histologique du cerveau par l'existence de lésions cérébrales spécifiques (perte neuronale, présence de dégénérescences neuro-fibrillaires et de plaques amyloïdes). Le déficit neurochimique le mieux documenté est le déficit du système cholinergique (diminution de synthèse de l'acétylcholine et du nombre de neurones cholinergiques), mais d'autres systèmes de neurotransmetteurs sont également impliqués, notamment les systèmes monoaminergiques et glutamatergiques.

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.

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 (fugue, délire, 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.

La médiane de survie des patients ayant une maladie d'Alzheimer est réduite ; elle a été estimée récemment à 5 ans (selon le rapport de l'OPEPS, 2005 (6)).

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.

On estime que 70 % des conjoints et 49 % des enfants passent plus de 6 heures par jour à prendre en charge le malade (rapport OPEPS, 2005 (6)).

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.

Le diagnostic est principalement clinique (critères du NINCDS-ADRDA, critères du DSM-IV) et s'appuie sur des critères révélateurs d'un dysfonctionnement apprécié au terme d'un bilan neurologique, cognitif et comportemental. Quand le malade a recours au système de soins et quand le médecin considère qu'un bilan diagnostique est justifié, les procédures recommandées seraient relativement bien appliquées (7).

En revanche, dans l'étude des 3-Cités ((8), des dysfonctionnements importants sont apparus en cas d'absence de recours des malades au système de soins ou en cas de plainte au médecin quand celui-ci ne programme pas le bilan diagnostique. Le recours au médecin diminue nettement avec l'âge et le recours au spécialiste s'effondre après 80 ans passant de 55% à 19,7%. Selon ces résultats, 4 malades sur 5 après 80 ans n'ont pas accès aux procédures diagnostiques recommandées officiellement, soit parce qu'ils n'ont pas recours au système de soins, soit parce qu'ils se plaignent de troubles cognitifs sans que le médecin réalise de bilan diagnostique. Un sous-diagnostic est observé également dans d'autres pays (Finlande, Suède, Angleterre, Canada, Etats-Unis). Ces données ont été corroborées par la « Facing dementia survey », une enquête d'opinion réalisée par interview dans 6 pays européens, auprès de 618 aidants familiaux, de 96 malades, de 605 médecins généralistes, de 1 200 personnes de la population générale et 60 décideurs politiques, à l'initiative de Alzheimer International et des laboratoires PFIZER. Au total, non seulement il y aurait très peu de diagnostic de démence par excès, mais une démence sur deux seulement serait actuellement diagnostiquée et 1 cas sur 3 seulement au stade précoce. La maladie serait particulièrement ignorée dans la population des sujets de plus de 85 ans.

Le diagnostic à un stade très précoce, c'est-à-dire quand la maladie est peu apparente cliniquement avec des troubles cognitifs légers (mild cognitive impairment ou MCI) est du domaine de la recherche. Ce stade ne fait pas l'objet d'une définition consensuelle et ne justifie pas actuellement de dépistage.

En revanche, la détection ou repérage des malades au stade précoce quand la maladie est avérée (jusqu'à un MMS de 20, phase pouvant durer de 1 à 3 années) fait actuellement défaut.

On ne dispose pas en France d'un registre de population ou d'indicateurs de sécurité sanitaire fiable permettant de déterminer la prévalence et l'incidence des démences en France.

Ce nombre est estimé à partir d'études épidémiologiques. Il y aurait en France actuellement 860 000 personnes ayant une démence et 220 000 nouveaux cas par an dont les 2/3 auraient une maladie d'Alzheimer. La moitié des cas survient après 85 ans. Environ 335 000 personnes auraient actuellement une démence sévère avec environ 150 000 nouveaux cas de démence sévère chaque année. Il est possible que ces données sous-estiment la réalité. La maladie d'Alzheimer apparaît plus fréquente chez les femmes que les hommes.

4.1.2 Rapport efficacité /effets indésirables

Le rapport efficacité/effets indésirables de la mémantine est modeste.

La mémantine (EBIXA) agit sur les symptômes de la maladie. Elle n'a pas d'effet établi sur la progression de la maladie.

4.1.3 Alternatives à la prescription de la mémantine

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses dans les formes modérées à modérément sévères : les médicaments anticholinestérasiques (donépézil, galantamine et rivastigmine).

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse dans les formes sévères de la maladie d'Alzheimer.

La prescription de psychotropes (antipsychotique, antidépresseur notamment) pour le traitement des troubles de l'humeur et du comportement se justifie chez certains patients.

La prescription des médicaments n'est qu'un des éléments de la stratégie de prise en charge des patients. Elle ne la résume pas. D'autres types d'interventions, non médicamenteuses, pourraient être utiles aux patients (ateliers mémoire, ergothérapie, art-thérapie, ...). Leur objectif serait de stimuler les capacités restantes du patient en vue d'améliorer sa qualité de vie. Leur validation scientifique est à l'étude.

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 »⁹ 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.

4.1.4 Place dans la stratégie thérapeutique

Les médicaments actuels (donépézil : ARICEPT) ; (galantamine : REMINYL) ; (rivastigmine : EXELON) ; (mémantine : EBIXA) ont une place dans la prise en charge des patients.

Ils participent comme outil thérapeutique à l'élaboration et à la mise en oeuvre d'une prise en charge globale du patient.

Les médicaments ont démontré un effet symptomatique sur certains symptômes cognitifs et non cognitifs de la maladie d'Alzheimer à court terme (6 mois dans la majorité des études).

Leur capacité à ralentir la progression de la maladie n'a pas été établie. Leur capacité à réduire ou à limiter la prescription des psychotropes, notamment des neuroleptiques n'est pas établi.

Dans les études cliniques, environ un tiers des patients tire un bénéfice du traitement par un IACHÉ ou par la mémantine. Mais ces patients ne sont pas repérables et la définition de la réponse n'est pas consensuelle.

Peu d'études cliniques ont comparé différentes stratégies thérapeutiques médicamenteuses et l'utilisation des médicaments est aujourd'hui largement empirique :

- dans les formes légères, modérées et modérément sévères de la maladie, une monothérapie par un IACHÉ (donépézil, galantamine ou rivastigmine) peut être envisagée en 1^{ère} intention. En cas d'intolérance à l'un des IACHÉs, le remplacement par un autre IACHÉ peut être proposé.

Dans les formes modérées et modérément sévères, la mémantine peut représenter une alternative aux IACHÉs chez certains patients. Aux stades modérées de la maladie, son efficacité est moins bien établie (cf. analyse des données cliniques) que celle des IACHÉs et sa place est discutée par les experts. Selon plusieurs rapports d'évaluation technologique récents, l'utilisation de la mémantine n'est pas préconisée (9,10).

- dans les formes sévères de la maladie, seule la mémantine/EBIXA est actuellement indiquée en France. Néanmoins, selon certains experts, la poursuite d'un IACHÉ bien toléré est souhaitable.

L'association de la mémantine à un IACHÉ (bithérapie) peut aussi se discuter sachant que le bénéfice clinique attendu de la bithérapie est faible, que seule l'association de la mémantine à 10 mg/j de donépézil a été évaluée (dans une seule étude disponible dont la transposabilité est discutable) et que cette association ne s'est pas révélée être plus efficace qu'une monothérapie par donépézil chez des patients à un stade léger (mémantine hors AMM) ou modérée.

La question de l'arrêt des médicaments ne fait pas l'objet d'un consensus. Selon certains experts, un arrêt définitif est à discuter en cas d'intolérance aux médicaments ou chez les patients ayant atteint un stade très sévère de la maladie d'Alzheimer. Les modalités d'arrêt ne font pas l'objet d'un consensus entre les experts.

4.1.5 Intérêt de Santé Publique Rendu dans les formes modérément sévères à sévères

Le fardeau de santé publique représenté par la maladie d'Alzheimer est majeur compte tenu :

- d'une prévalence et d'une incidence élevées, qui de surcroît sont en augmentation ;
- de l'impact de cette maladie sur la perte d'autonomie et sur la mortalité ;

⁹ 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.

- de son retentissement physique, psychologique et financier sur les proches des patients. Dans la sous-population des patients atteints d'une forme modérément sévère à sévère de la maladie, le fardeau est important.

L'amélioration de la prise en charge globale de la maladie d'Alzheimer constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique, plan maladie d'Alzheimer 2004-2007).

Les résultats des études disponibles sont convergents sur l'existence d'un bénéfice d'EBIXA notamment sur la cognition et sur le retentissement sur les activités quotidiennes par rapport au placebo. Néanmoins, l'impact rendu par EBIXA dans la vraie vie sur la morbi-mortalité et la qualité de vie reste à démontrer car :

- la question de la transposabilité se pose dans la mesure où les effets d'EBIXA n'ont été évalués que dans le cadre de protocoles ayant sélectionné les patients sans co-morbidités, ne recevant pas de co-prescriptions notamment de psychotropes et dont la participation aux études était conditionnée par la présence d'un aidant.
- l'efficacité n'a pas été évaluée au long cours : la durée de la plupart des études est limitée à 6 mois alors que le traitement peut être prescrit pendant plusieurs années ;
- l'intérêt d'EBIXA est jugé sur des critères intermédiaires dont la corrélation avec des critères de santé publique tels que le retard à l'entrée en institution, le passage à un stade de sévérité ultérieur, le fardeau de l'aidant ou la mortalité n'a pas été établie.

Par ailleurs, il n'est actuellement pas possible de repérer les patients répondeurs à ce traitement. En conséquence, l'intérêt de santé publique rendu par EBIXA dans les formes modérément sévères à sévères ne peut être apprécié. Son intérêt de santé publique reste attendu.

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 transparence considère que le service médical rendu par les spécialités EBIXA dans le traitement des formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer reste important.

4.2 Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu dans le traitement des formes modérément sévères à sévères

La tacrine (COGNEX) n'étant plus commercialisée et sachant qu'elle a constitué en 1998 la référence pour l'attribution d'une ASMR au donépézil (ARICEPT) puis à la rivastigmine (EXELON), la Commission considère en 2007 que la définition de l'apport des médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ne peut se concevoir que dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie.

La Commission considère que les données cliniques disponibles et l'expérience en vie réelle de ces médicaments depuis leur commercialisation ne permettent pas de les différencier en termes d'efficacité ni de tolérance. Les « ASMR » rendues par les quatre médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et réévalués, doivent donc être considérées comme identiques.

Compte tenu de ces données, l'amélioration du service médical rendu par EBIXA dans le traitement des patients atteints d'une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer est mineure (ASMR de niveau IV) dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie.

Références

1. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ, *et al.* Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348(14):1333-41.
2. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, *et al.* Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(3):317-24.
3. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006;67(1):57-63.
4. McShane R, Aersa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia (review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;Issue 2.
5. Vidal JS, Lacombe JM, Alperovitch A. Rapport sur l'état d'avancement de l'étude sur l'utilisation de la mémantine en pratique médicale courante. Paris: INSERM; 2006.
6. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, Gallez C. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. Paris: Assemblée Nationale ; Sénat; 2005.
7. Dartigues JF, Douet C, Rey M, Sencey M, Pigeon M, Sardin F, *et al.* Prescription des anticholinesthérasiques dans la maladie d'Alzheimer en France en 2000-2001 : évaluation du respect des procédures diagnostiques et de suivi. *Rev Neurol* 2005;161(10):957-62.
8. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003;22(6):316-25.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Includes a review of NICE technology appraisal guidance 19. NICE technology appraisal guidance 111. London: NICE; 2006.
10. Scottish Intercollegiate guidelines network. Management of patients with dementia. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2006.