

AVIS DE LA COMMISSION

20 décembre 2000

24 janvier 2001

GALANTAMINE JANSSEN-CILAG 4 mg, comprimé pelliculé
(Boîte de 14)

GALANTAMINE JANSSEN-CILAG 8 mg, comprimé pelliculé
GALANTAMINE JANSSEN-CILAG 12 mg, comprimé pelliculé
(Boîtes de 56)

GALANTAMINE JANSSEN-CILAG 4 mg/ml, solution buvable
(Flacon de 100 ml)

Laboratoires JANSSEN-CILAG

Galantamine

Liste I

Dates des AMM : 6 octobre 2000

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif

Galantamine

Originalité

Il s'agit d'une nouvelle spécialité de la classe des anticholinestérasiques.

Propriétés pharmacodynamiques

La galantamine est un inhibiteur spécifique, compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase. De plus, la galantamine potentialise l'action intrinsèque de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiniques, en se liant probablement à un site allostérique du récepteur. Par conséquent, une augmentation de l'activité du système cholinergique associée à une amélioration des fonctions cognitives peut être obtenue chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer.

Indications

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

Posologie***Adultes/ sujet âgé*****Administration**

La galantamine doit être administrée 2 fois par jour, de préférence avec le petit déjeuner et le dîner.

Posologie initiale

La posologie initiale recommandée est de 8 mg/jour (4 mg 2 fois par jour) pendant 4 semaines.

Posologie d'entretien

La posologie d'entretien initiale est de 16 mg/jour (8 mg 2 fois par jour) et les patients doivent être maintenus à cette posologie pendant au moins 4 semaines.

Une augmentation jusqu'à la posologie d'entretien de 24 mg/jour (12 mg 2 fois par jour) sera envisagée sur une base individuelle après un bilan approprié incluant une évaluation du bénéfice clinique et de la tolérance.

Chez les patients ne montrant pas d'augmentation de la réponse clinique à la posologie de 24 mg/jour ou présentant des signes d'intolérance à 24 mg/jour, une réduction e la

posologie à 16 mg/jour devra être envisagée.

Le traitement d'entretien doit être poursuivi à la posologie de 4 mg 2 fois par jour pendant au moins 4 semaines. De ce fait, le bénéfice clinique doit être réévalué à intervalles réguliers. L'arrêt du traitement doit être envisagé lorsque l'effet thérapeutique n'est plus présent.

Il n'y a pas d'effet rebond à l'arrêt brusque du traitement (par exemple, en vue d'une intervention chirurgicale).

II - MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

N	:	Système nerveux
06	:	Psychoanaleptiques
D	:	Médicaments contre la démence
A	:	Anticholinestérasiques
04	:	Galantamine

Classement dans la nomenclature ACP

N	:	Système nerveux
C7	:	Démence
P1	:	Anticholinestérasiques

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison :

ARICEPT
EXELON

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre de l'article R 163-18 du Code de la Sécurité Sociale, et notamment :

. le premier en nombre de journées de traitement :
ARICEPT

. le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
EXELON

. le dernier inscrit :

EXELON

Sources : Déclaration relative aux ventes des spécialités pharmaceutiques (1999)
Journal Officiel

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

2 études de 6 mois (études Gal-Int-1 et Gal-Usa-1) et une étude de 5 mois (Gal-Usa-10) ont évalué l'efficacité et la tolérance de la galantamine versus placebo.

Efficacité

	Etude Gal-Int-1	Etude Gal-Usa-1	Etude Gal-Usa-10
Placebo	n= 215	n= 213	n= 286
Galantamine 16 mg/jour			n= 279
Galantamine 24 mg/jour	n= 220	n= 212	n= 273
Age médian	73 ans	77 ans	78 ans

Le MMSE des sujets inclus variaient de 11 à 24 pour les études à 6 mois et de 10 à 22 pour l'étude à 5 mois.

Critère principal d'évaluation : mesure de la performance cognitive sur l'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive).

Résultats	Etude Gal-Int-1	Etude Gal-Usa-1	Etude Gal-Usa-10
Placebo	+ 2,4 +/- 0,41	+2,2 +/-0,44	- 1,8 +/- 0,43
Galantamine 16 mg/jour			- 1,5 +/- 0,40
Galantamine 24 mg/jour	-0,5 +/- 0,38	-1,1 +/-0,39	- 1,8 +/- 0,44

Une analyse des patients répondeurs sur 3 critères (cognitif, impression clinique globale et performance dans les activités de la vie quotidienne) et aux posologies préconisées par l'AMM a été réalisée dans l'étude à 5 mois et en poolant les résultats des 2 études à 6 mois:

Patients répondeurs	Etudes Gal-Int-1 et Gal-Usa-1	Etude Gal-Usa-10
Placebo	5 % (n=21/422)	6,6 % (n=18/273)
Galantamine 16 mg/jour		14,7 % (n=39/266)
Galantamine 24 mg/jour	14,2 % (n=60/424)	15,3 % (n=40/262)

Tolérance

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont : nausées,

vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, anorexie, fatigue et vertiges.

Patients ayant eu au moins 1 événement indésirable grave	Etude Gal-Int-1	Etude Gal-Usa-1	Etude Gal-Usa-10
Placebo	11,6 % (n=25/215)	12,7 % (n=27/213)	10,8 % (n=31/286)
Galantamine 16 mg/jour			10 % (n=28/279)
Galantamine 24 mg/jour	13,2 % (n=29/220)	13,7 % (n=29/212)	12,8 % (n=35/273)

Les événements indésirables graves sont essentiellement gastro-intestinaux et neuro-psychiques.

Taux d'arrêt pour événement indésirable	Etude Gal-Int-1	Etude Gal-Usa-1	Etude Gal-Usa-10
Placebo	8,8 % (n=19/215)	7,5 % (n=16/213)	7 % (n=20/286)
Galantamine 16 mg/jour			6,8 % (n=19/279)
Galantamine 24 mg/jour	14,1 % (n=31/220)	23,1 % (n=49/212)	9,9 % (n=27/273)

Service médical rendu

La maladie d'Alzheimer est une maladie dégénérative grave et invalidante dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est modeste.

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

Il s'agit d'un traitement de première intention.

Les alternatives sont peu nombreuses.

Le niveau de service médical rendu de ces spécialités est important.

Amélioration du service médical rendu

Ces spécialités ne présentent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à ARICEPT (Cf avis du 24 février 1998) et EXELON (Cf avis du 3 juin 1998) (absence d'étude comparative).

Stratégie thérapeutique recommandée.

GALANTAMINE JANSSEN-CILAG ne doit pas être prescrit dans les formes sévères de la maladie ni chez les patients souffrant d'autres types de démence ou d'autres formes de troubles de la mémoire.

Les patients doivent présenter une forme légère à modérée de la maladie (MMSE compris entre 10 et 26) et bénéficier de la présence d'un proche pouvant s'assurer de la prise régulière effective du médicament par le patient.

La réponse individuelle au traitement n'est pas prévisible. Le traitement doit être réévalué périodiquement et son arrêt envisagé lorsque l'effet thérapeutique disparaît.

Population cible

Selon les données de l'enquête PAQUID, la prévalence de la maladie d'Alzheimer chez les patients de plus de 65 ans est de 1,6% pour le stade modéré ($10 \leq \text{MMSE} < 19$) et de 0,3% pour le stade léger ($19 \leq \text{MMSE} < 26$). La prévalence globale, quel que soit le stade, est de 3,1%.

Sur ces bases, 290 000 patients seraient atteints de maladie d'Alzheimer dont 180 000 dans des formes légères à modérément sévères.

La population cible de GALANTAMINE telle que définie par le libellé de l'A.M.M. serait de l'ordre de 180 000 patients.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication aux posologies de l'AMM : traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères dans l'indication et aux posologies de l'AMM. Ces formes correspondent à des patients présentant un score > 10 au MMSE et/ou un CDR (échelle de mesure cognitive et de retentissement sur les activités de la vie quotidienne) de niveau 1 ou 2.

Taux de remboursement : 65 %