

AVIS DE LA COMMISSION

19 mai 2004

EXELON 2 mg/mL, solution buvable
Flacon de 50 mL

NOVARTIS Pharma SA

Rivastigmine

Liste I

Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement.

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.

Date de l'AMM initiale : 12 mai 1998

Rectificatif du 4 mars 2004 (solution buvable en flacon de 50 ml).

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Hydrogénotartrate de rivastigmine

1.2. Originalité

Forme pharmaceutique : solution buvable de rivastigmine

1.3. Indication

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

1.4. Posologie

Administration : le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic sera établi selon les critères en vigueur. Le traitement par la rivastigmine ne doit être instauré que si un proche peut s'assurer régulièrement de la prise du médicament par le patient.

Rivastigmine solution buvable sera administrée en deux prises quotidiennes, le matin et le soir au moment du repas. La quantité de solution prescrite sera prélevée dans le flacon en utilisant la seringue doseuse pour prises orales fournie. Rivastigmine solution buvable peut être avalée directement à partir de la seringue.

Rivastigmine solution buvable et EXELON gélules sont interchangeable à doses égales.

Dose initiale : 1,5 mg deux fois par jour.

Ajustement posologique : La dose initiale est de 1,5 mg deux fois par jour. Si cette posologie est bien tolérée pendant au moins deux semaines de traitement, elle peut être augmentée à 3 mg deux fois par jour. Une augmentation ultérieure de la dose à 4,5 mg deux fois par jour puis à 6 mg deux fois par jour sera envisagée, sous réserve d'une tolérance satisfaisante de chaque posologie, après au moins deux semaines de traitement à chaque palier posologique.

En cas de survenue d'effets indésirables (par exemple nausées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit) ou d'une perte de poids au cours du traitement, ceux-ci peuvent régresser si l'on supprime une ou plusieurs prises ou, en cas de persistance, si l'on revient temporairement à la posologie quotidienne antérieure bien tolérée.

Dose d'entretien : la dose efficace est 3 à 6 mg deux fois par jour ; afin de garantir une efficacité thérapeutique maximale, il convient de maintenir les patients à leur dose maximale tolérée. La dose maximale quotidienne recommandée est de 6 mg deux fois par jour.

Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice thérapeutique existe pour le patient. Par conséquent, le bénéfice clinique de la rivastigmine doit être réévalué régulièrement, spécialement chez les patients traités par des doses inférieures à 3 mg deux fois par jour. L'arrêt du traitement doit être envisagé lorsqu'il est évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique. La réponse individuelle à la rivastigmine ne peut être anticipée.

L'effet du traitement n'a pas été étudié au-delà de 6 mois dans des études contrôlées *versus* placebo.

Reprise du traitement : si le traitement est interrompu pendant plusieurs jours, il devra être repris à 1,5mg 2 fois par jour. L'ajustement posologique doit ensuite être réalisé comme indiqué ci-dessus.

Insuffisance rénale ou hépatique : En raison d'une augmentation de l'exposition au produit en cas d'insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée, les recommandations concernant l'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

N : Système nerveux
06 : Psychoanaleptiques
D : Médicaments contre la démence
A : Anticholinestérasiques
03 : Rivastigmine

2.2. Médicaments de comparaison

2.2.1 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Spécialités anticholinestérasiques :

- rivastigmine : EXELON 1,5mg 3mg 4,5mg et 6mg gélule, Boîte de 28 et 56
- galantamine : REMINYL 4 mg comprimé, Boîte de 14
REMINYL 8 et 12 mg comprimé, Boîte de 56
REMINYL 4 mg/ml solution buvable, Flacon de 100ml
- donépézil : ARICEPT 5 et 10 mg comprimé, Boîte de 28

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :

ARICEPT (donépézil)

Le plus économique en coût de traitement :

REMINYL (galantamine)

Le dernier inscrit :

REMINYL (galantamine) 4 mg Boîte de 56 (JO 30/04/2002)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

EBIXA (mémantine) est indiquée dans le traitement des patients ayant une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La forme solution buvable de rivastigmine n'a pas fait l'objet d'études cliniques spécifiques (études de bioéquivalence avec la forme gélule).

Les données de pharmacovigilance portant sur EXELON, gélule rapportent des cas d'hallucinations et d'hypertension lors d'une augmentation de la dose de rivastigmine (installation de la dose d'entretien par paliers posologiques). Cette information a été introduite dans le RCP de toutes les spécialités à base de rivastigmine.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est modeste.

Cette spécialité est un traitement symptomatique de première intention.

Il existe des alternatives dans la même classe pharmacothérapeutique, dont une forme solution buvable (REMINYL 4mg/ml, solution buvable).

La forme solution buvable avec seringue doseuse permet de faciliter l'adaptation posologique.

Le niveau de service médical rendu par EXELON solution buvable est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

EXELON solution buvable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à EXELON gélule.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

EXELON solution buvable est un traitement symptomatique de première intention.

L'instauration du traitement médicamenteux doit s'insérer dans une prise en charge globale du patient. Seuls les patients ayant une maladie d'Alzheimer de forme légère à modérément sévère sont justiciables d'un traitement par EXELON.

L'état clinique du patient doit être régulièrement réévalué afin de juger de l'opportunité de poursuivre le traitement.

4.4. Population cible

Les principales données épidémiologiques disponibles sont issues d'études européennes réalisées dans les années 90 et de l'étude de cohorte française PAQUID débutée en 1988 (données de suivi actualisées en 2002).

L'extrapolation des données de ces études à la population générale française, conduit, selon les sources, aux estimations suivantes :

- prévalence de la maladie d'Alzheimer : 435 000 à 600 000 patients âgés de 65 ans et plus.

- incidence de la maladie d'Alzheimer : 100 000 à 120 000 nouveaux patients par an

Les données de la littérature sont peu nombreuses sur la répartition des patients en fonction de la sévérité de la maladie. Sur la base des données disponibles (Cohorte PAQUID, données NICE) on peut estimer qu'environ 60% à 65% des patients auraient une maladie d'Alzheimer de forme légère à modérément sévère (MMSE compris entre 10 et 26).

Si l'on applique ce taux à la population prévalente, de 260 000 à 400 000 patients présenteraient une maladie d'Alzheimer à un stade léger ou modérément sévère.

Les données de vente des anticholinestérasiques indiquent une population traitée inférieure aux données de prévalence (de l'ordre de 100 000 patients/année).

Le vieillissement de la population et le diagnostic plus précoce de la maladie d'Alzheimer pourraient conduire à une augmentation du nombre de patients diagnostiqués et traités.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

4.5.1 Périmètre de remboursement

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 du « traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères » et à la posologie 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.

4.5.2 Conditionnement

Le conditionnement en flacon de 50 mL proposé permet un traitement de 15 jours à la posologie d'entretien.

4.5.3 Taux de remboursement : 65%