

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juillet 2005

REMINYL L.P. 8 mg, gélule à libération prolongée
plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 28 gélule(s) : 367
593-9
REMINYL L.P. 16 mg, gélule à libération prolongée
plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 28 gélule(s) : 367
595-1
REMINYL L.P. 24 mg, gélule à libération prolongée
plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 28 gélule(s) : 367
596-8

Laboratoire JANSSEN CILAG SA

galantamine (bromhydrate de)

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 : 07/01/2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

galantamine (bromhydrate de)

1.2. Originalité

Forme à libération prolongée de galantamine

1.3. Indications

La galantamine est indiquée dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.

1.4. Posologie

Adulte/sujet âgé

Administration

REMINYL LP, gélule à libération prolongée doit être administrée une fois par jour, le matin, de préférence avec de la nourriture. Les gélules doivent être avalées en entier avec une boisson. Les gélules ne doivent pas être mâchées ni écrasées.

Un apport liquidien adéquat est nécessaire pendant le traitement

Posologie initiale

La posologie initiale recommandée est de 8 mg/jour pendant 4 semaines.

Posologie d'entretien

La posologie d'entretien initiale est de 16 mg/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 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 de la posologie à 16 mg/jour devra être envisagée.

Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique existe pour le patient. 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).

Enfant

L'utilisation de la galantamine n'est pas recommandée chez l'enfant.

Insuffisance hépatique et rénale

Les concentrations plasmatiques de galantamine peuvent augmenter en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère ou d'insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, sur la base d'un modèle pharmacocinétique, il est recommandé d'instaurer le traitement à la posologie d'une gélule à libération prolongée à 8 mg une fois tous les deux jours, de préférence le matin, et ce pendant une semaine. Les patients doivent ensuite prendre 8 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Chez ces patients, la posologie ne devra pas excéder 16 mg par jour.

En cas d'insuffisance hépatique sévère (Score de Child-Pugh > 9), l'utilisation de la galantamine est contre-indiquée (cf. rubrique 4.3. Contre-indications).

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance à la créatinine supérieure à 9 ml/min. L'utilisation de la galantamine est contre-indiquée (cf. rubrique 4.3. Contre-indications) en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 9 ml/min).

Traitements associés

Chez les patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP2D6 ou CYP3A4, une réduction de la posologie peut être envisagée (cf. rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

N	: SYSTEME NERVEUX
N06	: PSYCHOANALEPTIQUES
N06D	: MEDICAMENTS DE LA DEMENCE
N06DA	: ANTICHOLINESTERASIQUES
N06DA04	: Galantamine

2.2. Médicaments de comparaison

2.2.1. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les spécialités évaluées sont des compléments de la gamme REMINYL :

- (galantamine) REMINYL 4, 8,12 mg, comprimé pelliculé
- (galantamine) REMINYL 4 mg/ml, solution buvable

Les autres spécialités anti-cholinestérasiques sont :

- (donépézil) ARICEPT 5 et 10 mg, comprimé pelliculé (1 prise par jour)
« Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérées »
- (rivastigmine) EXELON 1,5 mg ; 3mg ; 4,5 mg , 6 mg , gélule (2 prises par jour)
- (rivastigmine) EXELON 2 mg/ml, solution buvable
« Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer »

2.2.2. Evaluation concurrentielle

- le premier en nombre de journées de traitement :
ARICEPT(donépézil)
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
REMINYL (galantamine)
- le dernier inscrit :
EXELON (rivastigmine) 2 mg/ml, solution buvable (JO 11/03/2005)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Données présentées par le laboratoire

Une étude comparant la galantamine à libération prolongée (LP) administrée à dose flexible (16 à 24 mg par jour) au placebo chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer légère à modérée a été présentée. Cette étude randomisée en double aveugle, d'une durée de 26 semaines comprenait un bras galantamine à libération immédiate (LI).

965 patients ont été inclus.

Une différence significative a été observée en faveur de la galantamine LP par rapport au placebo sur le critère ADAS-cog¹ 11 : variation de -1,4 point dans le groupe galantamine versus +1,3 points dans le groupe placebo (différence significative en faveur du groupe galantamine)

Sur le second critère principal (CIBIC-plus²), il n'a pas été montré de différence entre les 2 groupes (24% de patients améliorés dans le groupe galantamine versus 20% dans le groupe placebo).

Les résultats ont été du même ordre pour la galantamine LI.

Sur les critères secondaires, une différence a été observée sur le score ADCS-ADL³ en faveur de la galantamine mais non sur les autres critères (sous-échelle ADAS-cog et score NPI (Neuropsychiatric Inventory)).

Le nombre de patients répondeurs (définis comme ayant une amélioration d'au moins 4 points par rapport aux valeurs initiales sur l'échelle ADAS-Cog/11, un score total ADL inchangé ou amélioré (≥ 0) et une absence de détérioration du score CIBIC-plus (1-4) ont été de 19% dans le groupe galantamine LP, 16% dans le groupe galantamine LI et 8% dans le groupe placebo (différence significative, p=0,008).

La dose de 24 mg/j a été atteinte par 66% des patients du groupe galantamine LP et 61% des patients sous galantamine LI. Soixante-dix neuf pour cent des patients traités par galantamine LP, 72% de ceux traités par galantamine LI et 70% des patients sous placebo ont rapporté un effet indésirable.

Les nausées ont représenté l'effet indésirable le plus fréquent (17% groupe LP, 14% groupe LI et 5% groupe placebo) et celui qui a été à l'origine du plus d'arrêts de traitement.

Les arrêts de traitements liés à un effet indésirable ont été de 9% sous galantamine LP, de 7% dans le groupe galantamine LI et de 5% dans le groupe placebo.

¹ Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale.

² Clinician Interview Based Impression of Change plus caregiver input

³ Alzheimer Disease Cooperative Study- Activities of Daily Living

3.2. Conclusion

Une étude clinique sur 26 semaines comparant REMINYL gélule à libération prolongée au placebo et incluant un groupe traité par REMINYL gélule à libération immédiate, a montré une efficacité modeste de la forme LP par rapport au placebo sur 1 des 2 critères principaux (critère cognitif). L'efficacité sur le critère ADAS-Cog11 a été du même ordre que celle de la forme à libération immédiate.

L'incidence des effets indésirables (notamment digestifs) pendant l'étude n'a pas été en faveur d'une meilleure tolérance de la forme LP par rapport à la forme à libération immédiate.

Les données comparatives retrouvées dans la littérature sur les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ne permettent pas de conclure à une différence entre galantamine et donépézil ou 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. Certains ont une posologie de 1 prise par jour (ARICEPT).

Le service médical rendu par REMINYL LP est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La gamme REMINYL, gélule à libération prolongée, est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux gélules à libération immédiate (ASMR V) et par rapport aux alternatives thérapeutiques de la même classe.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'instauration du traitement médicamenteux doit s'insérer dans une prise en charge globale du patient. REMINYL n'est indiqué que chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer de forme légère à modérée.

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. Taux de remboursement : 65%