HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 octobre 2011
14 septembre 2011

L'avis adopté par la commission le 14 septembre 2011
a fait l'objet d'une audition le 19 octobre 2011

EBIXA 10 mg, comprimé pelliculé
4 plaquettes de 14 comprimés (CIP : 359 553-1)
98 plaquettes de 1 comprimé (CIP : 570 779-6)

EBIXA 20 mg, comprimé pelliculé
2 plaquettes de 14 comprimés (CIP : 387 403-0)
98 plaquettes de 1 comprimé (CIP : 573 705-3)

EBIXA 5 mg/pression, solution buvable
1 flacon de 50 ml avec pompe doseuse (CIP : 359 556-0)

Laboratoire LUNDBECK SAS

Mémantine chlorhydrate
Code ATC : N06DX01

Liste I

Médicaments soumis à prescription médicale restreinte :
- médicaments soumis à une surveillance particulière 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 gérontologie.

Date de l'AMM initiale (procédure européenne centralisée) : 15 mai 2002.
Date du rectificatif AMM pour l'extension d'indication au traitement des patients ayant une forme modérée de la maladie d'Alzheimer : 15 novembre 2005.

Motif de l'examen : réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale

Indications thérapeutiques :
«Traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. »

Posologie : cf. RCP

La Commission de la transparence a réévalué l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. La réévaluation s'appuie sur les données contenues dans le rapport de la HAS (consultable sur http://www.has-sante.fr), ainsi que sur l'avis d'experts. Le rapport de la HAS a été rédigé à partir de l'ensemble des données de la littérature publiées jusqu'en mai 2011, le rapport du groupe PENTAG rédigé pour le compte du NICE et les données fournies par les laboratoires.

Pour EBIXA, les conclusions de la Commission de la transparence ont été modifiées par rapport aux avis du 20 juin 2007 : avis de réévaluation dans les formes modérément sévères à sévères et avis d'inscription (extension d'indication) dans les formes modérées et sont les suivantes :

Données pharmaco-épidémiologiques
(cf. rapport d'évaluation et annexe II)

Service médical rendu

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

Intérêt de santé publique rendu

Le fardeau de santé publique représenté par la MA 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 ;

- 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 le IAChE), le fardeau reste majeur.

L'amélioration de la prise en charge globale de la MA constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique, plan MA 2008-2012).

Les résultats des études sont convergents sur l'existence d'un bénéfice 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 dans la vraie vie sur la morbi-mortalité et la qualité de vie reste à démontrer car :

- la question de la transposabilité des résultats d'efficacité se pose dans la mesure où les traitements n'ont été évalués que dans le cadre d'essais cliniques dont la durée 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 fardeau de l'aidant ou la mortalité sont insuffisantes pour conclure à un impact favorable.

En conséquence, l'intérêt de santé publique rendu par les traitements spécifiques de la MA n'est toujours pas démontré.

Alternatives à la prescription de la mémantine :

- Dans les formes modérées à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, les médicaments anticholinestérasiques (donépézil, galantamine et rivastigmine) représentent une alternative à la prescription de la mémantine.
- Seule la mémantine a une indication dans les formes sévères.
- Il n'existe pas d'autre médicament ayant une indication validée (AMM) dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. D'autres interventions thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses peuvent être envisagées pour prendre en charge les patients. La prescription de psychotropes pour le traitement des troubles de l'humeur et du comportement se justifie chez certains patients. Elle doit être attentivement évaluée et limitée dans le temps.
- EBIXA, à visée symptomatique, est un traitement de 1ère intention ou de 2ème intention.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est jugé faible : la taille d'effet attendu est 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.
- Les données de pharmaco épidémiologie concernant le bénéfice pour les patients en conditions réelles d'utilisation des traitements spécifiques de la MA sont insuffisantes pour conclure à un impact favorable. Il serait donc souhaitable que des études de bonne qualité méthodologique soient menées en France chez les personnes atteintes de MA permettant de documenter les conditions d'utilisation des médicaments prescrits dans le cadre de cette pathologie, ainsi que les critères de santé publique (bénéfice pour le patient à moyen et long terme, impact sur l'organisation des soins, etc.).

Conclusion :

- Dans l'impossibilité d'identifier, *a priori*, les patients répondeurs et dans le souci de ne pas priver certains patients de l'éventuel bénéfice clinique faible observé à court terme avec les médicaments du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, le service médical rendu de EBIXA doit être considéré comme faible.

- En l'absence de donnée clinique à long terme, la poursuite du traitement par EBIXA au-delà de 6 mois doit faire l'objet d'une réévaluation attentive. Si le patient a atteint les objectifs fixés pour son traitement (stabilisation ou ralentissement du déclin cognitif par exemple) et en l'absence d'effets indésirables graves et/ou altérant la qualité de vie, le traitement par EBIXA pourra être renouvelé 1 fois.

- La Commission propose que la poursuite du traitement au-delà de 1 an soit décidée en concertation avec l'aidant et le patient si possible, à la suite d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant médecin traitant, gériatre et neurologue ou psychiatre, en relation avec le réseau de soins prenant en charge le patient, et dans la mesure où l'efficacité à 1 an a été maintenue.

Amélioration du service médical rendu

La Commission de la transparence considère que EBIXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans le traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. Cet avis se fonde sur les données cliniques disponibles d'efficacité montrant une taille d'effet au mieux modeste, établie à court terme principalement sur les troubles cognitifs, le risque de survenue d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses et sur le manque de données établissant un intérêt thérapeutique à long terme.