

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

20 juin 2007

ANNEXE 1

Médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase : analyse des données cliniques dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

Sommaire

1. Fiches signalétiques des médicaments

2. Médicaments comparables

3. Analyse des données disponibles

Introduction : Méthode d'analyse des données

3.1. Données d'efficacité

3.1.1 Données versus placebo

A. Donépézil (ARICEPT®)

A.1 Rappel des données d'efficacité précédemment évaluées par la Commission

A.2 Nouvelles données cliniques

B. Galantamine (REMINYL®)

B.1 Rappel des données d'efficacité précédemment évaluées par la Commission

B.2 Nouvelles données cliniques

C. Rivastigmine (EXELON®)

C.1 Rappel des données d'efficacité précédemment évaluées par la Commission

C.2 Nouvelles données cliniques

3.1.2. Données de comparaison entre les médicaments

3.2. Données sur les effets indésirables

3.3. Données d'utilisation (Cf. Annexe 2)

3.4. Conclusions de l'analyse des données

4. Recommandations de la Commission

4.1. Service médical rendu

4.2 Amélioration du Service médical rendu

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

1. FICHES SIGNALETIQUES DES MEDICAMENTS

Dci	donépézil chlorhydrate	Galantamine bromhydrate	Rivastigmine hydrogénotartrate
Spécialités pharmaceutiques	ARICEPT 5 mg, comprimé pelliculé¹ Boîte de 28 comprimés : code CIP : 344 490-9 ARICEPT 10 mg, comprimé pelliculé Boîte de 28 comprimés : code CIP : 344 495-0	REMINYL 4mg, comprimé pelliculé Boîte de 56 - code CIP : 357 017-5 REMINYL 8mg, comprimé pelliculé Boîte de 56 - code CIP : 355 368-5 REMINYL 12mg, comprimé pelliculé Boîte de 56 - code CIP : 355 369-1 REMINYL 4mg/ml, solution buvable Flacon de 100ml + seringue pour administration orale - code CIP : 355 372-2 REMINYL L.P. 8mg, gélule à libération prolongée Boîte de 28 – code CIP : 367 593-9 REMINYL L.P. 16mg, gélule à libération prolongée Boîte de 28 – code CIP : 367 595-1 REMINYL L.P. 24mg, gélule à libération prolongée Boîte de 28 - code CIP 367 596-8	EXELON 1,5 mg, gélules B/28 - code CIP : 347 468-4 B/56 - code CIP : 347 469-0 EXELON 3 mg, gélules B/28 - code CIP : 347 471-5 B/56 - code CIP : 347 472-1 EXELON 4,5 mg, gélules B/28 - code CIP : 347 474-4 B/56 - code CIP : 347 585-0 EXELON 6 mg, gélules B/28 - code CIP : 347 587-3 B/56 - code CIP : 347 589-6 EXELON 2 mg/ml, sol buvable Flacon de 50 ml - code CIP : 363 489-2
Laboratoire exploitant	EISAI S.A.	JANSSSEN CILAG	NOVARTIS PHARMA
Conditions actuelles de prescription	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. - médicaments soumis à une surveillance particulière pendant le traitement	Idem	idem
Date de l'AMM² initiale	3 septembre 1997	6 octobre 2000 : REMINYL 7 janvier 2005 : REMINYL LP	2 juin 1999
Conditions actuelles de prise en charge	Ssoc 65% - Agrées aux Coll.	Idem	idem

¹ ARICEPT est disponible également sous forme de comprimés orodispersibles dosés 5 et 10 mg par prise (AMM du 22 février 2006). Demande d'inscription Sécurité sociale et Coll. en cours.

² AMM selon la procédure centralisée (EXELON) ou par reconnaissance mutuelle (ARICEPT et REMINYL)

	ARICEPT	EXELON	REMINYL
DCI	Donépézil chlorhydrate	Rivastigmine hydrogénotartrate	Galantamine bromhydrate
INDICATION	Le donépézil est indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. Nota - Ces stades d'évolution de la maladie correspondent à des patients ayant un score > 10 au MMSE (Mini Mental Score Examination) et/ou un CDR (échelle de mesure cognitive et de retentissement sur les activités de la vie quotidienne) de niveau 1 ou 2 (Journal officiel du 12 mars 1998) ARICEPT - Conditions actuelles de prise en charge : « Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement de ces spécialités sont : traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. Ces formes correspondent à des patients présentant un score > 10 au MMSE (Mini Mental Score Examination) et/ou un CDR (échelle de mesure cognitive et de retentissement sur les activités de la vie quotidienne) de niveau 1 ou 2 (Journal officiel du 12 mars 1998) ».- Par ailleurs, une extension d'indication du donépézil aux stades sévères de la maladie d'Alzheimer a été accordée par la FDA.	EXELON est indiqué dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Rappel : EXELON est aussi indiquée dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients avec une maladie de parkinson idiopathique.	La galantamine est indiquée dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.
POSOLOGIE	<u>Adulte - Personne âgée</u> Le traitement doit être instauré à la dose de 5 mg par jour (en prise unique). La posologie de 5 mg/jour sera maintenue pendant au moins 1 mois, durée nécessaire à l'évaluation des premières réponses cliniques au traitement et à l'atteinte de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. En fonction des résultats cliniques observés après 1 mois de traitement à la dose de 5 mg/jour, la dose de donépézil pourra être augmentée à 10mg/jour (en une prise par jour). La posologie quotidienne maximale recommandée est de 10 mg. Nota. Les posologies supérieures à 10 mg/jour n'ont pas été étudiées dans les études cliniques. Plusieurs études cliniques sont actuellement conduites par EISAI en vue d'une modification du libellé actuel des indications thérapeutiques d'ARICEPT, notamment dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans les formes sévères. A l'arrêt du traitement, il a été observé une réduction progressive des effets bénéfiques produits par le donépézil. Aucun effet rebond n'a été observé après arrêt brutal du traitement. <u>Enfant</u> L'utilisation du donépézil chez l'enfant n'est pas	La rivastigmine sera administrée en deux prises quotidiennes, le matin et le soir au moment du repas. Les gélules doivent être avalées entières. 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), d'une perte de poids ou d'une aggravation des symptômes extrapyramidaux (par exemple tremblements) chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson au cours du traitement, ceux-ci peuvent régresser si l'on supprime une ou plusieurs prises. En cas de persistance de ces effets indésirables, la posologie quotidienne devrait revenir temporairement à la posologie quotidienne antérieure bien tolérée ou, le traitement pourra être arrêté.	Adulte/sujet âgé : - REMINYL, comprimé pelliculé, doit être administré en deux prises par jour. - REMINYL L.P., gélule à libération prolongée doit être administrée une prise par jour. Les gélules ne doivent pas être mâchées ni écrasées. <u>Posologie initiale :</u> La posologie initiale recommandée est de 8 mg/j (4 mg x 2/j pour REMINYL, comprimé pelliculé ou 8mg x 1/j pour REMINYL L.P., gélule à libération prolongée) pendant 4 semaines. <u>Posologie d'entretien :</u> - La posologie d'entretien initiale est de 16 mg/jour (8 mg x 2/j pour REMINYL, comprimé pelliculé ou 16 mg x1/j pour REMINYL L.P., gélule à libération prolongée) 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 x2/j pour REMINYL, comprimé pelliculé ou 24 mg x1/j pour REMINYL L.P., gélule à libération prolongée) 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 ayant des signes d'intolérance à 24 mg/jour, une réduction de la posologie à 16 mg/jour devra être envisagée. - La tolérance et la posologie de la galantamine doivent être ré-évaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la galantamine et la tolérance

	recommandée. Nota. Rappel des conditions d'utilisation (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi du RCP) - Le diagnostic sera porté en accord avec les critères en vigueur (par exemple DSM IV, ICD 10). - Le traitement par le donépézil ne doit être entrepris qu'en présence d'un proche pouvant s'assurer régulièrement de la prise du médicament par le patient. - Le traitement d'entretien peut être poursuivi tant que le bénéfice existe pour le patient. En conséquence le bénéfice clinique doit être réévalué de façon régulière. - L'arrêt du traitement doit être envisagé lorsque l'effet thérapeutique disparaît. - La réponse individuelle au traitement n'est pas prévisible.	Dose d'entretien - La dose efficace est de 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. <u>La réponse individuelle à la rivastigmine ne peut être anticipée.</u> Cependant, un effet supérieur du traitement a été observé chez les patients atteints d'une démence modérée associée à la maladie de Parkinson. De façon similaire, un effet plus important a été observé chez les patients avec hallucinations visuelles. L'effet du traitement n'a pas été étudié au delà de 6 mois dans des études contrôlées <i>versus</i> placebo. Reprise du traitement : Si le traitement est interrompu pendant plusieurs jours, il devra être repris à 1,5 mg 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 d'insuffisance hépatique légère à modérée, les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies.	du patient au traitement doivent être ré-évalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. - Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la galantamine. L'arrêt du traitement doit être envisagé lorsqu'il n'y a plus de preuve de l'effet thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement. - 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 : - Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, sur la base d'un modèle pharmacocinétique, il est recommandé d'instaurer le traitement à la posologie de 4 mg x 1/j pour REMINYL, comprimé pelliculé ou d'une gélule à 8mg une fois tous les deux jours de REMINYL L.P. gélule à libération prolongée, de préférence le matin, et ce pendant au moins 1 semaine. Le traitement doit être ensuite poursuivi à la posologie de 4 mg x2/j pour REMINYL, comprimé pelliculé ou à la posologie de 8mg x1/j pour REMINYL L.P.gélule à libération prolongée, pendant au moins 4 semaines. Chez ces patients, la posologie ne devra pas excéder 8 mg x2/j pour REMINYL, comprimé pelliculé ou 16 mg par jour pour REMINYL L.P., gélule à libération prolongée. En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'utilisation de la galantamine est contre-indiquée. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère, une clairance à la créatinine > 9 ml/min. L'utilisation de la galantamine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 9 ml/min).
--	--	--	---

2. MEDICAMENTS DE COMPARAISON

2.1 Classement ATC (2006)

N	:	Système nerveux
N06	:	Psychoanaleptiques
N06D	:	Médicaments contre la démence
N06DA	:	Anticholinestérasiques
N06DA02	:	Donépézil
N06DA03	:	Rivastigmine
N06DA04	:	Galantamine

2.2. Médicaments de comparaison de la même classe pharmacothérapeutique

Trois médicaments de la classe des anticholinestérasiques tous indiqués dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer sont actuellement disponibles :

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

2.3 Médicament à même visée thérapeutique

- mémantine (EBIXA)

EBIXA est indiqué dans le « traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer ».

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Introduction

Méthode d'analyse des données

Pour effectuer l'analyse des données cliniques en vue de réévaluer le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu, la Commission a recherché deux types de données : celles permettant d'apprécier l'efficacité et les effets indésirables des médicaments et celles relatives aux conditions d'utilisation de ces médicaments dans la pratique médicale actuelle. Dans ce cadre, les laboratoires ont fourni des données cliniques à la Commission. Une recherche documentaire a été effectuée par Mme Christine DEVAUD, documentaliste, avec l'aide de Mme Renée CARDOSO, assistante documentaliste, sous la direction de Mme Frédérique PAGES, responsable du service de documentation de la HAS.

Pour l'analyse des données d'efficacité, l'objectif a été d'évaluer le bénéfice clinique pour les patients : quantité d'effet sur les troubles de la cognition et sur les troubles du comportement, traduction de ces effets dans les activités de la vie quotidienne, impact du point de vue des soignants et des aidants, impact sur la qualité de vie, impact sur la perte d'autonomie et la prise en charge (institutionnalisation retardée). Cette analyse s'est fondée sur les données les plus probantes, c'est-à-dire celles de plus haut niveau de preuve.

N'ont donc été pris en compte que les résultats issus d'études randomisées en double aveugle de type confirmatoire.

Les autres résultats trop exposés à biais ou soumis à une erreur statistique non contrôlée n'ont pas été considérés : il s'agit de ceux provenant des analyses post hoc et/ou des analyses de type exploratoire (analyses en sous groupe, études ouvertes, non contrôlées).

Méthode de la recherche documentaire

a- 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.

b- 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.

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

Donepezil

(Donepezil [Substance Name] OR Donepezil[Title] OR Aricept[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])

Rivastigmine

(Rivastigmine [Substance Name] OR Rivastigmine[Title] OR Exelon[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])

Galantamine

(Galantamine[MeSH] OR Galantamine[Title] OR Reminyl[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])

Le plus haut niveau de preuve a été recherché par l'utilisation de méta-analyses : il s'agit de revues systématiques avec quantification de la taille d'effet. Elles permettent de faire une synthèse des données, apportent un gain en précision pour les estimations, limitent la sélection arbitraire et le biais de publication.

Les revues de la littérature (non systématiques et discursives), les analyses poolées et les méta-analyses non actualisées ou non exhaustives n'ont donc pas été retenues pour l'analyse des données d'efficacité.

c- Données retenues

Ont été retenues quatre revues systématiques (RS) Cochrane disponibles et récentes :

- méta-analyse des études randomisées donepezil versus placebo ³
- méta-analyse des études randomisées galantamine versus placebo ⁴
- méta-analyse des études randomisées rivastigmine versus placebo ⁵
- méta-analyse portant sur les médicaments de la classe des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ⁶

³ Birks J, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews.2006; Issue 1.

⁴ Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; Issue 1.

⁵ Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsohaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. The Cochrane Database Syst Rev. 2000;Issue 4.

⁶ Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; Issue 1

3.1. **DONNEES D'EFFICACITE**

3.1.1 **DONNEES VERSUS PLACEBO**

A. DONEPEZIL (ARICEPT)

A. 1 Rappel des données d'efficacité précédemment évaluées par la Commission

(Avis de la Commission de transparence du 24 février 1998)

Cette évaluation a porté sur plusieurs études conduites pendant des durées variables (de 3 à 6 mois). L'âge moyen des patients inclus était de 73 ans et 62 % des patients étaient des femmes. Le diagnostic de démence d'Alzheimer était établi sur les critères correspondant au DSM IV. Le degré de sévérité de la maladie était compris entre 10 et 26 au MMSE (mini mental score examination).

La démonstration de l'efficacité a été fondée essentiellement sur les résultats d'une étude en double-aveugle sur groupe parallèles conduite sur une période de 6 mois à des doses de 5 et 10 mg/j. La dose de 10 mg a été administrée après une première semaine de traitement à 5 mg. Cette étude a été réalisée chez des patients ayant une forme légère (75% des effectifs) à modérément sévère de la maladie, avec un score au MMSE (mini mental score examination)⁷ compris entre 10 et 26.

Les critères d'efficacité ont concerné l'évolution des scores :

- de la sous-échelle ADAS-Cog (échelle de mesure de la performance cognitive)
- d'impression clinique globale de changement évalué par le clinicien et l'entourage (CIBIC – échelle de mesure de la fonction globale)
- de la sous-échelle des activités de vie quotidienne de la CDR (échelle de mesure des activités du patient liées à la vie en société, aux activités domestiques, à ses passe-temps et son hygiène personnelle).

Dans cette étude, les patients ont été définis comme « répondeurs » en cas d'amélioration d'au moins 4 points à la sous-échelle ADAS-Cog et d'absence de détérioration sur l'échelle CIBIC et sur la sous-échelle des activités de vie quotidienne de la CDR.

Après 6 mois de traitement, sur une population en intention de traiter de 365 patients, 352 ont été évaluable sur la combinaison des trois critères d'efficacité.

Dix pour cent (10%) de patients ont été répondeurs sous placebo, 18 % sous 5 mg/j de donépézil et 22 % sous 10 mg/j de donépézil. Un patient sur cinq traité par ARICEPT a donc tiré un bénéfice dans les trois domaines explorés, soit 2 fois plus que sous placebo. A l'arrêt du traitement, cet effet s'est épuisé progressivement et les performances cognitives ont rejoint celles du placebo en 6 semaines.

L'effet du donépézil a été jugé de faible amplitude.

L'incidence des effets indésirables a été plus élevée à la posologie de 10 mg/j qu'à celle de 5 mg/j.

A long terme, les données cliniques sont limitées à quelques études non comparatives suggérant la persistance d'un bénéfice symptomatique sur les troubles de la cognition jusqu'à 2 ans chez certains patients traités.

Le service médical rendu a été considéré comme important. Concernant l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu, la Commission avait conclu que « bien que le niveau d'efficacité soit faible, du même ordre que celui qui a été reconnu pour la tacrine, du fait de

⁷ Différentes échelles sont employées pour mesurer le degré de sévérité de la maladie d'Alzheimer. Le MMSE (Mini Mental State Examination) est une échelle d'évaluation des fonctions cognitives, développée à l'origine comme un instrument de dépistage.

sa tolérance nettement améliorée et de sa facilité d'emploi, le donépézil représente une ASMR importante (de niveau II) dans la stratégie du traitement de la maladie d'Alzheimer » (Avis du 24 février 1998).

Renouvellement de l'inscription sur les listes Sécurité sociale d'ARICEPT (2000)

(Avis de la Commission de transparence du 20 décembre 2000).

Les résultats de deux nouvelles études cliniques avaient été présentés par le laboratoire EISAI à l'occasion du renouvellement d'inscription : étude scandinave dite nordic study et étude 312/1314.

- Résultats de l'étude scandinave dite Nordic Study

Etude **Nordique, Winblad et al., 2001 (1)**

Cette étude a été réalisée chez 286 patients (âge moyen de 72 ans), 255 d'entre eux ayant un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer. A l'inclusion, ces patients étaient à un stade « mild to moderate » (avec un score MMSE compris entre 12 et 26).

Le critère principal d'efficacité a été l'évolution du handicap fonctionnel apprécié sur l'échelle GBS (Gottfries, Brane et Steen Scale), (échelle "pluridimensionnelle" mesurant la sévérité globale et combinant des atteintes de plusieurs domaines (activités de base de la vie quotidienne ou comportement) surtout utilisé dans les pays scandinaves) dont le score peut varier de 0 à 162. L'évolution des fonctions cognitives (score MMSE) et des activités de la vie quotidienne (score ADL et score PDS) ont été des critères d'efficacité secondaires.

Un bénéfice en faveur du bras donépézil a été mis en évidence après 24, 36 et 52 semaines sur chacun de ces critères. En comparaison avec les scores de début d'étude, le déclin mesuré à l'échelle GBS a été deux fois moindre sous donépézil 10 mg/j que sous placebo.

Résultat d'efficacité à 1 an sur l'échelle GBS

	N	Posologie	Variation à la 52ème semaine	
			MMSE	GBS
Placebo	144		- 2,21	+ 13,5
ARICEPT	142	5 mg/j 4 semaines 10 mg/j 48 semaines	- 0,33	+ 7,3

- Résultats de l'étude 312/314

Etude **312/314, Mohs RC et al, 2001 (2)**

Cette étude randomisée en double-aveugle a comparé l'impact du donépézil 5mg/j pendant 28 jours puis 10 mg/j jusqu'à 54 semaines, en comparaison au placebo, sur les activités de la vie quotidienne. Ont été inclus 431 patients ayant un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer avec un score MMSE compris entre 12 et 20 et un score CDR de 1 (démence légère) ou de 2 (démence modérée). L'efficacité a été évaluée en termes de délai jusqu'à la survenue d'un déclin fonctionnel. Ont été mesurées les évolutions des scores sur les échelles suivantes : IADL (Instrumental Activities of Daily Living) et ADL (Activities of Daily Living), CDR (Clinical dementia Rating) et MMSE.

Résultats d'efficacité

	N	Posologie	Délai Déclin fonctionnel	% de patients atteignant le seuil de déclin fonctionnel à 1 an
Placebo	217		208 jours	56 % (84/207)
ARICEPT	214	5 mg/j 4 semaines 10 mg/j 48 semaines	357 jours	41 % (116/208)

Le délai médian jusqu'à la survenue d'un déclin fonctionnel a été retardé d'environ 5 mois sous donépézil par rapport au groupe placebo. L'analyse des courbes de survie par la méthode de Kaplan-Meier a montré qu'elles différaient entre les deux bras de l'étude ($p = 0,002$ test du log rank) : la maladie a poursuivi sa progression, et le traitement par donépézil durant 1 année a été associé à une réduction du risque relatif de déclin fonctionnel de 38% en comparaison au placebo.

Conclusion

Les résultats des deux études (Nordic study et étude 312/314) ont montré un bénéfice détectable du donépézil à une posologie de 10 mg/j jusqu'à 54 semaines de traitement en comparaison au placebo. Les quantités d'effet observées n'ont pas été importantes et la question de leur pertinence clinique pour le patient se pose.

La Commission a conclu que le service médical rendu par ARICEPT restait important.

A. 2 Nouvelles données cliniques

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques. Seuls les résultats des études comparatives, prospectives, randomisées et réalisées dans le cadre des indications de l'AMM des médicaments réévalués ont été retenus pour l'analyse des résultats d'efficacité.

A.2.1 Liste des études randomisées donépézil versus placebo présentées par le laboratoire

Il s'agit d'une part d'études réalisées à différents stades de sévérité de la maladie d'Alzheimer :

- stade léger : Etude **402, Seltzer et al., 2004 (3)**
- stade léger à modérément sévère :
 - o quand le bénéfice clinique initial d'un traitement par donépézil est incertain : étude **AWARE, Johannsen et al., 2006 (4)**
 - o avec symptômes neuropsychiatriques associés : étude **Holmes et al., 2004 (5)**
 - o avec évaluation de l'effet du donépézil sur les paramètres IRM : étude **IRM ; Krishnan et al, 2003 (6)**
- stade modérément sévère à **sévère** (hors AMM) : étude **MSAD, Feldman et al., 2001 (7)**
- d'autre part d'études ayant évalué le maintien dans le temps de l'effet du traitement par donépézil :
 - à l'issue d'une période d'évaluation de 1 an (**étude déjà examinée par la Commission**) : étude **Nordique, Winblad et al., 2001 (1)**
 - à un stade léger à modérément sévère et à l'issue d'une période d'évaluation de 3 ans : étude **AD2000, Courtney et al., 2004 (8)**

A.2.2 Méta-analyse Cochrane des études randomisées donépézil versus placebo

La prise en compte individuelle des résultats des études fournies par le laboratoire paraît moins pertinente que celle des résultats de la méta-analyse Cochrane (9). Cette méta-analyse a recherché l'ensemble des études randomisées donépézil versus placebo disponibles au 13 septembre 2005.

Méthodologie :

Date de mise à jour : 13 septembre 2005

Objectif : évaluer dans quelle mesure un traitement par donépézil améliore l'état de santé des malades ayant une maladie d'Alzheimer.

Etudes retenues

Les études randomisées en double-aveugle, en groupe parallèle ayant comparé le donépézil au placebo chez des patients ayant un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer ont été retenues.

L'évaluation de l'efficacité a porté sur la différence d'évolution des fonctions cognitives, des activités de la vie quotidienne, du comportement et de l'état clinique global entre les groupes donépézil et placebo. A noter que deux études, dont l'objectif était d'évaluer l'impact du donépézil sur les coûts liés à la prise en charge, ont aussi été prises en compte, soit 23 études cliniques réalisées chez 5 272 patients ayant une forme légère à sévère de la maladie.

Liste des études retenues

AD2000
ARIAL
AWARE
Feldman 2000
Greenberg 2000
Hegerl 2003
Holmes 2004
Krishnan 2003
Nordic Study
Schindler 2004
Etude 134
Etude 161
Etude 201
Etude 203
Etude 204
Etude 205
Etude 301/303
Etude 302
Etude 304
Etude 306
Etude 311
Etude 312/314
Etude 402

Résultats

Sur les 23 études retenues, les résultats de 14 d'entre elles ont pu être analysés, car présentés avec suffisamment de précision.

Les données des études 204 et 205 ont eu une contribution mineure dans les résultats de la méta-analyse. L'étude Greenberg 2000 n'a pas été prise en compte du fait de sa méthodologie. Les résultats des études ARIAL, AWARE, Bullock 2001, Hegerl 2003, Krishnan 2003 (données disponibles insuffisantes), ainsi que celles des études Geldmacher 2003 et EXCEED (méthodologie) n'ont pas non plus été pris en compte dans cette méta-analyse. L'étude AD2000 a comparé l'effet de 5 mg/j puis 10 mg/j de donepezil à celui d'un placebo pour l'entrée en institution et la progression de l'incapacité chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer (forme légère à modérément sévère). L'interprétation du résultat de cette étude est difficile en raison d'un manque de puissance. Par ailleurs, compte tenu de la méthodologie complexe du plan d'étude, les résultats de l'étude AD2000 n'ont pas été pris en compte dans cette méta-analyse.

La durée du traitement (phase comparative) a été de 6 mois (ou moins) dans la plupart de ces études.

- EFFETS SUR LA COGNITION

ADAS-Cog : dans 13 études

MMSE : dans 11 études

SIB : dans 1 étude (Feldman 2000 : étude hors AMM)

	Différence	IC 95%	Significativité
ADAS-Cog			
12 semaines			
5 mg/j	-2,15	-2,69; -1,61	p <0,00001
10 mg/j	-2,45	-3,01; -1,89	p <0,00001
24 semaines			
5 mg/j	-2,02	-2,77; -1,26	p <0,00001
10 mg/j	-2,81	-3,55; -2,06	p <0,00001
MMSE			
12 semaines			
5 mg/j	1,08	0,61; 1,54	p <0,00001
10 mg/j	1,26	0,90; 1,62	p <0,00001
24 semaines			
5 mg/j	1,44	0,64; 2,24	p=0,0004
10 mg/j	1,45	0,96; 1,94	p <0,00001
52 semaines			
10 mg/j	1,84	0,53; 3,15	p=0,006

Après 3 mois et après 6 mois de traitement, une amélioration significative des scores ADAS-Cog et MMSE chez les patients traités par donepezil 5 mg/j et 10 mg/j en comparaison aux scores moyens des patients sous placebo a été mise en évidence.

Après 1 an de traitement, une amélioration significative du score MMSE chez les patients traités par 10 mg/j de donepezil a été aussi observée en comparaison au placebo.

- EFFET SELON L'EVALUATION GLOBALE (SELON L'IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE DE CHANGEMENT)

CIBIC-Plus : dans 5 études

GBS : dans une 1 étude (Nordic Study)

MENFIS : dans une étude (Japanese study)

CDR-SB : dans 11 études

	Nb de sujets	OR	IC 95%	Significativité
CIBIC-plus *				
<i>12 semaines</i>				
5 mg/j	D:49/153; P: 27/150	2,10	1,25; 3,53	p =0,005
10 mg/j	D 58/152; P: 27/150	2,70	1,64; 4,46	p =0,0001
<i>24 semaines</i>				
5 mg/j	D:156/537; P: 78/538	2,38	1,78; 3,19	p <0,00001
10 mg/j	D:97/390; P: 53/409	2,18	1,53; 3,11	p <0,0001
	Différence		IC 95%	Significativité
GBS et MENFIS **				
<i>24 semaines</i>				
5 mg/j	-2,56		-4,27; -0,85	p=0,003
<i>52 semaines</i>				
10 mg/j	-6,01		-11,93; -0,009	p=0,05
CDR-SB ***				
<i>12 semaines</i>				
10 mg/j	-0,23		-0,47; 0,00	p=0,05
<i>24 semaines</i>				
5 mg/j	-0,51		-0,70; -0,32	p <0,00001
10 mg/j	-0,53		-0,73; -0,33	p <0,00001

* amélioration *versus*. déclin ou pas de changement; D: donepezil; P: placebo.

** ces échelles ont été utilisées dans l'étude Nordique (GBS) et dans l'étude japonaise (Menfis).

*** cette échelle intègre les fonctions cognitives et les aspects du fonctionnement dans la vie quotidienne.

Après 3 mois et après 6 mois de traitement, il y a eu davantage de patients « améliorés » ou « stables » selon l'évaluation clinique globale sous donépézil 5 mg/j et 10 mg/j que sous placebo.

A 1 an, le score de l'échelle globale GBS (Gottfried-Brane-Steen) utilisée comme critère d'évaluation dans une étude (étude nordique, Winblad 2001) a été davantage amélioré sous donépézil 10 mg/j que sous placebo.

- RETENTISSEMENT SUR LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE

PDS : dans 1 étude (Nordic Study)

(DAD, IADL, PSMS) : Feldman 2000

CMCS : dans une étude (Etude 161)

	Différence	IC 95%	Significativité
IADL			
12 semaines			
10 mg/j	-4,31	-7,72; -0,90	p=0,01
24 semaines			
10 mg/j	-6,32	-10,02; -2,62	p=0,0008
DAD			
12 semaines			
10 mg/j	4,83	1,35; 8,31	p=0,007
24 semaines			
10 mg/j	8,00	3,61; 12,39	p=0,0004
PDS*			
52 semaines			
10 mg/j	3,80	1,70; 5,90	p=0,0004

* une étude (Nordic; analyse ITT, LOCF).

Le nombre d'études ayant évalué l'impact du donépézil sur les activités de la vie quotidienne est limité.

Dans l'étude nordique, un bénéfice sur les activités de la vie quotidienne a été mis en évidence après 52 semaines de traitement chez les patients traités par 10 mg/j de donépézil par rapport à ceux sous placebo.

Dans les deux autres études ayant évalué l'effet du donépézil sur les activités de la vie quotidienne, un bénéfice en comparaison au placebo a été observé à 12 et 24 semaines.

Dans l'étude Feldman 2000, le temps passé chaque jour par la personne aidant le patient pour effectuer les tâches de la vie quotidienne n'a pas été réduit après 12 et 24 semaines de traitement. Après 24 semaines de traitement à une posologie de 10 mg/j : - 52,4 minutes/jour, mais avec un IC_{95%} variant de -118,78 à + 13,98, p = 0,12.

Dans l'étude 312/314, le critère principal d'efficacité a été le temps de survenue d'un déclin fonctionnel : après 54 semaines et à une posologie de 10 mg/j, il y a eu moins de patients ayant décliné sous donépézil (84/207) que sous placebo (116/206), OR de 0,53 pour un IC_{95%} de 0,36 à 0,78, p = 0,001.

- EFFETS SUR LES TROUBLES NEURO-PSYCHIATRIQUES

Dans les quatre études ayant évalué les troubles comportementaux associés (Feldman 2000, Holmes 2004, études 203 et 311), un bénéfice en faveur du groupe donépézil 10 mg/j a été mis en évidence par rapport au placebo :

	Différence	IC 95%	Significativité
NPI- Total			
6 semaines			
10 mg/j	-6,20	-10,95; -1,45	P=0,01
24 semaines			
10 mg/j	-3,26	-6,09; -0,43	P=0,02

- EFFETS SUR LA QUALITE DE VIE

Aucune conclusion ne peut-être tirée des données disponibles.

- EFFETS SUR LA CHARGE DES AIDANTS

Dans l'étude ARIAL, les données rapportées ne sont pas exploitables, par manque de précision.

Dans l'étude Holmes 2004, aucune différence entre donépézil et placebo n'a été observée à l'échelle NPI-D.

- COMPARAISON ENTRE LES POSOLOGIES 5 mg/j et 10 mg/j de DONEPEZIL

Deux études (302 et 304) d'une durée de 26 semaines ont comparé ces deux posologies et leurs résultats ont fait l'objet d'une analyse poolée.

Aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence sur l'évaluation globale (avec l'échelle CIBIC-Plus), sur l'échelle de sévérité CDR-SB et sur le score MMSE. Une différence en faveur de la posologie à 10 mg/j sur l'évolution du score ADAS-Cog a été observée, mais sa pertinence clinique est très discutable (-1,05 point, IC95% : - 1;80 à - 0,30, p = 0,06).

En revanche, les arrêts de traitement avant la fin des études (toutes causes ou en raison d'effet indésirable) ont été moins nombreux sous 5 mg/j que sous 10 mg/j.

Conclusion

Cette méta-analyse a confirmé qu'un traitement par donépézil 5 ou 10 mg/j chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer était plus efficace que le placebo en termes d'évolution des fonctions cognitives et d'impression clinique globale des soignants (14 études cliniques) après 3 mois, 6 mois et 1 an de traitement. A noter que selon les auteurs de ce travail, ce bénéfice a été établi chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer à un stade de sévérité qualifié de léger à sévère (hors AMM actuellement).

Un bénéfice sur les activités de la vie quotidienne et sur les troubles du comportement associés a aussi été observé. Cet impact, modeste, est moins bien documenté.

L'impact sur la qualité de vie n'est pas documenté.

La quantité d'effet attribué au donépézil à raison de 5 ou 10 mg/j n'a pas été importante pour l'ensemble des critères évalués et la question de la pertinence clinique des effets observés se pose, tant du point de vue de la taille de l'effet que de son impact réel pour les patients : pour illustration, écart de 2,8 points sur un score composite d'une échelle ADAS-Cog de 70 points pour les fonctions cognitives.

Le choix de la posologie à 10 mg/j de donépézil par rapport à celle de 5 mg/j peut se discuter au vu des résultats observés : bénéfice clinique supplémentaire à 10 mg/j globalement marginal (aucune différence entre les deux dosages selon l'évaluation aux échelles CIBIC-Plus, CDR-SB et MMSE et différence de 1 point à l'ADAS-Cog) mais meilleure tolérance à la posologie de 5 mg/j. A noter que les études les plus récentes n'ont pas évalué la posologie à 5 mg/j.

On ne dispose pas de données permettant d'apprécier l'effet du donépézil à plus long terme. Les auteurs de la méta-analyse rappellent la nécessité d'étudier la durée optimale de traitement et les indicateurs d'arrêt du traitement pour absence de bénéfice (implications for research).

B- GALANTAMINE (REMINYL)

B.1 Rappel des données d'efficacité précédemment évaluées par la Commission

Premier examen de REMINYL par la Commission

(Avis Commission de transparence du 24 janvier 2001).

Les résultats de 3 études comparatives ont été présentés : ces études ont comparé 16 à 24 mg/j de galantamine à un placebo chez des patients ayant une forme légère à modérément sévère de la maladie (avec un score au MMSE compris entre 10 et 24 selon les études). L'évaluation comparative a été faite à l'issue de 5 mois (étude **GAL-USA-10 Tariot et al., 2000 (10)**) ou de 6 mois de traitement (études **GAL-INT-1 Wilcock et al 2000, 2001 (11,12)**) et **GAL-USA-1 Raskind et al. (13)**). Le critère principal d'évaluation a été la mesure de la performance cognitive à l'aide de l'échelle ADAS-Cog.

Résultats sur l'évolution des scores de l'échelle ADAS-Cog:

	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/j			- 1,5 +/- 0,40
Galantamine 24 mg/j	- 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) aux posologies préconisées par l'AMM a été réalisée pour l'étude à 5 mois en poolant les résultats des deux études à 6 mois :

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

Les événements indésirables graves ont été essentiellement gastro-intestinaux et neuropsychiques ; les plus fréquemment observés ont été : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, anorexie, fatigue et vertiges.

Conclusion

La Commission a conclu que le rapport efficacité/effets indésirables de REMINYL était modeste sur la base de ces données cliniques, que le service médical rendu était important et que REMINYL n'apportait aucune amélioration du service médical rendu par rapport à ARICEPT ou EXELON.

Examen par la Commission de la forme à libération prolongée (LP) : REMINYL LP
(Avis Commission de transparence du 20 juillet 2005).

Une étude (**Gal-INT-10 Brodaty et al., 2005 (14)**) 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 clinique d'une durée de 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 un des deux critères principaux de jugement (critère cognitif : écart de 2,7 points à l'ADAS-Cog ; évaluation globale : pas de différence mise en évidence à l'échelle CIBIC-Plus).

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.

Conclusion

La Commission a conclu que le service médical rendu était important et que REMINYL LP n'apportait aucune amélioration du service médical rendu.

B.2. Nouvelles données cliniques

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques. Seuls les résultats des études comparatives, prospectives, randomisées et réalisées dans le cadre des indications de l'AMM des médicaments réévalués ont été retenus pour l'analyse des résultats d'efficacité.

B.2-1 Liste des études randomisées galantamine versus placebo, présentées par le laboratoire

- études **GAL-INT-6 Erkinjuntti et al., 2002 (15)** suivi à 6 mois.

[et ses deux phases d'extension non comparative, en ouvert :

GAL-INT-6-OL Bullock et al., 2004 (16) suivi à 12 mois,

GAL-INT-14 Kurz et al., 2003 (17) suivi à 36 mois.

Nota. Ces études ont été réalisées chez des patients ayant une démence vasculaire probable ou une maladie d'Alzheimer avec composante cérébrovasculaire (« démence mixte » pour près d'un patient sur deux).

- étude **GAL-INT-2 Rockwood et al., 2001 (18)** suivi à 3 mois.

B.2-2 Méta-analyse Cochrane des études randomisées galantamine versus placebo

La prise en compte individuelle des résultats de chacune de ces études paraît moins pertinente que la prise en compte de ceux tirés de la méta-analyse Cochrane (19). La méta-analyse a recherché l'ensemble des études randomisées galantamine versus placebo disponibles au 16 novembre 2005.

Méthodologie :

Date de mise à jour : 25 avril/16 novembre 2005

Objectif : évaluer l'effet clinique de la galantamine chez les patients ayant des troubles cognitifs légers (MCI : mild cognitive impairment) ou une maladie d'Alzheimer possible ou probable ainsi que les éventuels facteurs influençant cet effet (durée de la phase de titration, posologie, durée du traitement notamment).

Etudes retenues

Les études randomisées en double-aveugle, en groupes parallèles ayant comparé la galantamine au placebo ont été retenues. La durée d'évaluation devait être d'au moins 4 semaines.

Dix études cliniques portant sur un total de 6 805 patients ont été retenues.

Des analyses poolées ont été faites lorsque la méthodologie des études l'a permis et que cette méthodologie a été jugée appropriée.

Liste des études retenues

GAL-93-01 Wilkinson

GAL-95-05

GAL-INT-1 Wilcock
GAL-INT-10 Brodaty
GAL-INT-11 DeKoski
GAL-INT-18 Winblad
GAL-INT-2 Rockwood
GAL-INT-6 Erkinjuntti
GAL-USA-1 Raskind
GAL-USA-10 Tariot

Résultats

Les patients étaient à un stade léger à modérément sévère au moment de leur inclusion, avec un score MMSE compris entre 10 et 25.

L'évaluation a porté sur l'impression clinique globale de changement (échelle CIBIC-plus ou CGIC), l'évolution des troubles cognitifs (échelle ADAS-Cog), des symptômes psycho-comportementaux (échelle NPI) et le retentissement du traitement sur les activités de la vie quotidienne (échelles ADCS-ADL et DAD).

La durée des études a varié de 12 semaines à 2 ans, la durée de 26 semaines étant la plus souvent retenue.

La proportion des patients ayant complété ces études a été, selon les études, de 68,9 à 80,4%. Les posologies les plus fréquemment évaluées ont été de 24 mg/j (9 études) et de 32 mg/j (5 études). La titration (dose initiale, durée) a varié selon les études.

- EFFETS SUR LA COGNITION

Le traitement par la galantamine a permis d'obtenir une réduction significative du score ADAS-Cog (dans les 8 études réalisées chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer) à tous les dosages et avec une efficacité plus importante après 6 mois de traitement qu'après 3 mois.

Après 6 mois de traitement, une différence de 3,1 points (sur une échelle de 70 points) en faveur de la galantamine a été mise en évidence en comparaison au placebo, à la posologie de 16 mg/j (IC_{95%} : 2,1 à 4,1, analyse en ITT) et 24 mg/j (IC_{95%} : 2,6 à 3,7 ; 4 études, analyse en ITT). La quantité d'effet a été modeste, quelle que soit la posologie.

La proportion de patients ayant eu une amélioration d'au moins 4 points à l'ADAS-Cog a été rapportée dans une étude à 3 mois et dans 3 études après 6 mois de traitement.

Après 3 mois de traitement, une différence en faveur de la galantamine a été mise en évidence contre placebo selon l'analyse en Observed Cases (OC), mais pas après une analyse en intention de traiter (1 seule étude).

Après 6 mois de traitement, une différence en faveur de la galantamine contre placebo a été observée aux posologies de 16 mg/j, 24 mg/j et 32 mg/j, mais pas à la posologie de 8 mg/j, selon l'analyse en cas observés (analyse en intention de traiter non disponible).

- EFFET SELON L'EVALUATION GLOBALE (IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE DE CHANGEMENT)

La proportion de patients ayant eu une amélioration ou un maintien des scores à l'échelle CIBIC plus ou à l'échelle CGIC (dans les 8 études faites chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer) a été significativement plus importante sous galantamine que sous

placebo après 3 et 6 mois de traitement avec un intervalle de confiance du risque relatif variant de 1,6 à 1,8 pour une posologie comprise entre 16 et 36 mg/j.

Ce résultat en faveur de la galantamine n'a pas été observé chez les patients traités à la posologie de 8 mg/j.

- RETENTISSEMENT SUR LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE

L'impact de la galantamine sur les activités de la vie quotidienne (échelles ADCS-ADL et DAD) a été rapporté dans une étude pour les posologies de 8 mg/j, 16 mg/j, 16-24 mg/j et 24 mg/j. Cet effet a été faible en comparaison au placebo. Ainsi à l'ADCS-ADL, à la posologie de 16 mg/j, une réduction de 3,1 points (IC95% : 1,6 à 4,6) en faveur de la galantamine a été mise en évidence. A la posologie de 24 mg/j, la réduction a été de 2,3 points (IC95% : 0,6 à 4,0).

- EFFETS SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT

L'impact de la galantamine sur les symptômes psycho-comportementaux (échelle NPI) a été évalué dans quatre études : dans une étude à 3 mois et dans 3 études à 6 mois.

Après 6 mois de traitement à la posologie de 16 mg/j, une réduction de 2,1 points (IC95% : 0,2 à 4,0) en faveur de la galantamine a été observée en comparaison au placebo. Mais à une posologie comprise entre 16 et 24 mg/j, aucune différence n'a été mise en évidence avec le placebo. A la posologie de 24 mg/j, la galantamine a été supérieure au placebo uniquement selon l'analyse en cas observés (OC), mais pas selon l'analyse en intention de traiter.

Conclusion

Les patients inclus dans les études de cette méta-analyse ont été similaires à ceux inclus en général dans les études des traitements de la maladie d'Alzheimer (principalement des patients en consultation externe ayant une maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères). Chez ces patients, cette méta-analyse a confirmé dans des études d'une durée de 3 à 6 mois que la galantamine a été plus efficace que le placebo sur la cognition (écart de 3 points à l'ADAS-Cog après 6 mois de traitement) et l'impression clinique globale. Les données cliniques permettant d'apprécier son impact sur les activités de la vie quotidienne ou sur les troubles du comportement sont limitées. La quantité d'effet observée a été comparable à celle mise en évidence pour la rivastigmine ou le donépézil.

Le bénéfice clinique mis en évidence a été modeste.

Bien qu'il n'y ait pas d'effet dose-réponse statistiquement significatif, les posologies supérieures à 8 mg/jour ont été celles pour lesquelles des résultats statistiquement significatifs ont été principalement observés.

- Compte tenu de leurs limites méthodologiques, les résultats des études de suivi (phases d'extension) ou des comparaisons historiques n'ont pas permis d'apprécier l'intérêt à long terme (au-delà de 6 mois) de la galantamine.

- L'efficacité de la galantamine chez les sujets ayant développé une forme sévère de la maladie d'Alzheimer (hors AMM) n'a pas été évaluée.

De nouvelles études seraient nécessaires afin de mieux évaluer l'impact clinique de la galantamine sur les activités de la vie quotidienne, les troubles du comportement et la charge des aidants, mais aussi pour confirmer que la posologie de 16 mg/j est celle ayant le meilleur rapport bénéfice/risque.

Des évaluations faites à l'issue de périodes d'administration plus longue (au-delà de 6 mois) et chez des patients plus représentatifs (cf. critères de non inclusion des études) de la population des patients apparaissent aussi nécessaires.

On ne dispose pas actuellement d'études permettant de situer la place et l'intérêt de la galantamine par rapport aux autres IChEs et/ou à la mémantine.

C- RIVASTIGMINE (EXELON)

C.1 Rappel des données d'efficacité précédemment évaluées par la Commission

(Cf. Avis de la Commission de Transparence – demande d'inscription SSoc et Coll. d'EXELON - du 3 juin 1998).

- Lors de l'examen par la Commission de transparence en 1998 du dossier EXELON, l'analyse d'efficacité était fondée sur les résultats de 3 études principales (études **RIV-B352 (20)**; **RIV-B303 (21)**; **RIV-B351 (20)**) ayant inclus au total 2 196 patients ayant une maladie d'Alzheimer probable d'intensité légère à modérément sévère. La totalité des données d'efficacité issues d'une 4^{ème} étude (**RIV-B304**) n'étant pas disponible au moment de la soumission du dossier, cette étude n'avait pas été prise en compte.

Il s'agissait d'études ayant comparé l'efficacité et la tolérance de 1 à 12 mg/j de rivastigmine à celles d'un placebo pendant 6 mois, suivies d'extension de traitement en ouvert.

L'analyse de la sécurité d'emploi a porté sur la totalité des patients exposés à la rivastigmine pendant tous les essais thérapeutiques, soit 3 006 patients.

Conclusion

La Commission a conclu que le bénéfice apporté par EXELON était du même ordre que celui du donépézil (ARICEPT), en termes d'efficacité et de tolérance et que EXELON partageait donc l'amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) qui avait été reconnue à ARICEPT par rapport à la stratégie de prise en charge thérapeutique de la maladie d'Alzheimer avant la mise à disposition des anticholinestérasiques. Toutefois, par rapport à ARICEPT administré en prise quotidienne unique, l'administration de la rivastigmine nécessite 2 prises par jour et s'accompagne de contraintes liées à la progression des doses par palier, à la recherche du meilleur rapport efficacité/tolérance nécessaire pour l'ajustement posologique.

- La forme solution buvable de rivastigmine n'a pas fait l'objet d'études cliniques spécifiques (en dehors d'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 (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.

Réf. :Avis Commission de transparence – demande d'inscription SSoc et Coll. EXELON solution buvable- du 19 mai 2004

C.2 Nouvelles données cliniques

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques. Seuls les résultats des études comparatives, prospectives, randomisées et réalisées dans le cadre des indications de l'AMM des médicaments réévalués ont été retenus pour l'analyse des résultats d'efficacité.

C.2-1 Liste des études randomisées rivastigmine versus placebo, présentées par le laboratoire

- Etude **RIV-B304**
Rapport d'étude.
- Etude d'interaction entre un traitement oestroprogestatif et la rivastigmine d'une durée de 7 mois (28 semaines) chez des femmes ménopausées atteintes de la maladie d'Alzheimer Rigaud *et al.*, 2003 (22).
- Etude réalisée chez des patients ayant une forme modérément sévère **à sévère** (hors AMM) de la maladie d'Alzheimer Lopéz-Poussa *et al.* 2004 (23).
- Etude réalisée chez des patients **ayant une démence à corps de Lewy** (hors AMM), McKeith *et al.*, 2000 (24)

C.2-2 Méta-analyse Cochrane des études randomisées rivastigmine versus placebo

La prise en compte individuelle des résultats de chacune de ces études paraît moins pertinente que la prise en compte de ceux tirés de la méta-analyse Cochrane (25). Cette méta-analyse a recherché l'ensemble des études randomisées rivastigmine versus placebo disponibles au 13 septembre 2005.

Méthodologie :

Date de mise à jour : 11 juillet 2005.

Objectif : évaluer l'effet clinique et la tolérance de la rivastigmine chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer.

Etudes retenues

Les études cliniques randomisées versus placebo en double aveugle en groupes parallèles d'une durée minimale de 2 semaines ont été retenues, soit 9 études cliniques d'une durée maximale de 26 semaines (6 mois) chez 3 450 patients.

Liste des études retenues

B103
B104
B105
B303/B305
B304
B351
B352
(Ballard 2005)
(Tai 2000)

Résultats (après 26 semaines (6 mois) de traitement) :

Parmi les études retenues, les résultats de 7 études ont été exploitables. Trois étaient des études de phase 2 (566 patients), cinq de phase 3 (2 884 patients). Sept de ces études ont été terminées avant 1996. La durée des études de phase 3 a été de 26 semaines.

Les patients ont été inclus dans ces études à un stade léger à modérément sévère (« moderate ») avec un MMSE compris entre 10 et 26.

- EFFETS SUR LA COGNITION

ADAS-Cog : dans 5 études sur 9

Posologie de 6 à 12 mg/j :

La rivastigmine a permis d'améliorer de 2,1 points le score composite de l'échelle ADAS-Cog (l'étendue de ce score varie de 0 à 70 points) en comparaison au placebo. Une différence moyenne de -2.09 points, IC_{95%} : -2,65 à -1,54 a été observée selon l'analyse en intention de traiter.

Il y a eu davantage de patients avec une amélioration d'au moins 4 points à l'ADAS-Cog sous rivastigmine que sous placebo.

Mais le nombre de ces patients a été faible dans les deux groupes : 83% (878/1 054) des patients sous rivastigmine versus 89% (787/863) de ceux sous placebo n'ont pas eu une amélioration d'au moins 4 points (ITT, OR de 0,6 avec un IC_{95%} de 0,4 à 0,8).

MMSE : dans 7 études sur 9

Des résultats en faveur de la rivastigmine ont été rapportés pour les scores au MMSE. Les différences de score moyen entre les groupes rivastigmine et placebo ont été faibles (de l'ordre de 1 point) après 26 semaines de traitement : -0,83 point, IC_{95%} : -1,12 à -0,53.

Nota. A une posologie ne dépassant pas 4 mg/j, une différence statistiquement significative en faveur de la rivastigmine n'a été mise en évidence que dans le domaine de la cognition.

- EFFET SELON L'EVALUATION GLOBALE (IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE DE CHANGEMENT)

CIBIC-Plus : dans 7 études sur 9

A une posologie de 1 à 4 mg/j, il y a eu davantage de patients « améliorés » sous rivastigmine que sous placebo (échelle CIBIC-Plus à 7 points).

Mais 74 % (457/614) des patients sous rivastigmine et 80% (500/623) de ceux sous placebo n'ont pas été « améliorés » (ITT, peto odds ratio OR de 0,71 avec un IC_{95%} de 0,55 à 0,93).

A une posologie de 6 à 12 mg/j, il y a eu davantage de patients « améliorés » sous rivastigmine que sous placebo (échelle CIBIC-Plus à 7 points).

Mais 73 % (715/973) des patients sous rivastigmine et 80% (675/839) de ceux sous placebo n'ont pas été « améliorés » (ITT, peto odds ratio OR de 0,68 avec un IC_{95%} de 0,55 à 0,85).

GDS : dans 4 études sur 9

Les patients ont été comptabilisés selon deux catégories à l'aide de l'échelle GDS : ceux à un stade modérément sévère, sévère ou très sévère versus ceux à un stade léger (mild) ou modéré (moderate).

Il y a eu moins de patients classés dans le groupe le plus sévèrement atteint parmi les patients ayant reçu 6 à 12 mg/j de rivastigmine (55% : 579/1 056) que parmi ceux sous placebo (59% : 511/868), Peto odds ratio de 0.78, IC_{95%} : 0.64 à 0.94.

Aucune différence entre ces deux groupes n'a été mise en évidence à une posologie de 1 à 4 mg/j et après 26 semaines de traitement.

- RETENTISSEMENT SUR LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE

PDS : dans 4 études sur 9

A une posologie de 6 à 12 mg/j, une amélioration du score à l'échelle PDS de 2,2 points en faveur de la rivastigmine a été mise en évidence en comparaison au groupe placebo : différence moyenne de -2,15 avec un IC_{95%} de -3,16 à -1,13 selon l'analyse en intention de traiter. Aucune différence n'a été observée à une posologie de 1 à 4 mg/j.

- EFFETS SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT

Dans une étude (Ballard 2005), l'effet sur l'agitation a été comparé selon que les patients avaient reçu, après tirage au sort, un placebo ou 6 à 12 mg/j de rivastigmine ou 50 à 100 mg/j de quétiapine. Les résultats de cette étude d'une durée de 26 semaines et qui a porté sur un faible effectif (93 patients au total) ne sont pas commentés.

- COMPARAISON DE DIFFERENTS SCHEMAS D'ADMINISTRATION

Les résultats d'efficacité et de tolérance décrits précédemment ont été observés selon un schéma d'administration de la rivastigmine en 2 prises par jour, que la posologie soit comprise entre 1 et 4 mg/j ou entre 6 et 12 mg/j.

Dans deux études (B104 et B 304), l'efficacité et les effets indésirables de 6 à 12 mg/j de rivastigmine ont été comparés à ceux du placebo chez des patients traités selon deux schémas d'administration différents : en 2 ou en 3 prises quotidiennes. L'efficacité a porté sur la cognition (ADAS-Cog) et l'impression clinique globale (CIBIC+, PDS) qui ont fait l'objet de plusieurs analyses. La plupart des résultats d'efficacité (sur la cognition et selon l'impression clinique globale) n'ont pas montré de différence entre ces deux modalités de prise (cf. tables 6 et 7 de cette méta-analyse).

Il y a eu moins d'effets indésirables à 26 semaines dans le groupe de patients traités en 3 prises par jour (24/227) que dans celui traité en 2 prises par jour (39/228), OR de 0,58 avec un IC_{95%} de 0,34 à 0,99.

Conclusion

Cette méta-analyse a confirmé que, chez des patients ayant un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer à un stade léger à modérément sévère (moderate), la rivastigmine a eu plus d'effet qu'un placebo sur la cognition et les activités de la vie quotidienne après 26 semaines de traitement et à une posologie de 6 à 12 mg/j. De même, moins de patients ont été classés aux stades les plus sévères après un traitement par rivastigmine.

A une posologie comprise entre 1 et 4 mg/j, l'efficacité n'a porté que sur la cognition (écart de 2 points après 6 mois de traitement à l'ADAS-Cog).

La quantité d'effet a été modeste et la question de la pertinence clinique des effets observés se pose, d'autant que la durée d'évaluation des études randomisées ayant comparé la rivastigmine au placebo a été limitée à 6 mois.

Cette méta-analyse n'a pas permis de répondre aux questions suivantes :

- quelle est l'influence du schéma d'administration pour réduire la survenue des effets indésirables ? Intérêt d'un fractionnement de la posologie en plusieurs prises quotidiennes (en 3 prises au lieu de 2 prises par exemple) ou selon d'autres modalités.
- quelle est l'efficacité de la rivastigmine au-delà de 6 mois de traitement ?
- quelle est la pertinence clinique des effets observés ?

3.1.2. DONNEES DE COMPARAISON ENTRE LES MEDICAMENTS

- Etudes ayant comparé entre eux les médicaments de la classe des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, classées en fonction de la durée de l'étude :

- Etudes d'une durée d'évaluation limitée à 3 mois :

Etudes donépézil versus rivastigmine : **DON vs RIV/Wilkinson**

Etude **Wilkinson et al., 2002 (26)** ; Etude Eisai **DON-CH-98-001** ; Etude **DON vs RIV/Wilkinson**

Etude donépézil versus galantamine : **DON vs GAL/Jones**

Etude **Jones et al., 2004 (27)** ; Etude Eisai **407** ; Etude **DON vs GAL/Jones**

- Etudes d'une durée d'évaluation de plus de 6 mois :

Etude donépézil versus rivastigmine : **DON vs RIV/Bullock**

(durée de 2 ans)

Etude **Bullock et al., 2005 (28)** ; Etude **EXCEED, Novartis** ; **DON vs RIV/Bullock**

Etude donépézil versus galantamine : **DON vs GAL/Wilcock ; GAL-GBR-2**

(durée 52 semaines)

Etude **Wilcock et al., 2003 (29)**

- Méta-analyse Cochrane sur les anticholinestérasiques comprenant les études ayant comparé ces médicaments (30)

Note méthodologique : Une seule étude (DON vs RIV/Bullock) s'avère être de qualité méthodologique satisfaisante. Dans la mesure où la méta-analyse des études ayant comparé entre eux les médicaments n'a pas été effectuée, les données ne pouvant être agrégées du fait de leur hétérogénéité, une description des résultats de chacune d'elles est faite ci-après.

Résumé des études randomisées ayant comparé deux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase :

- Résumé des deux études d'une durée d'évaluation limitée à 3 mois :

Etude donépézil versus rivastigmine : **DON vs RIV/Wilkinson ; Wilkinson *et al.*, 2002 (26)**

Cette étude **conduite en « ouvert »** avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de 10 mg/j ou moins de donépézil à celles de 6 mg x 2/j ou moins de rivastigmine durant 3 mois chez des patients ayant une forme légère à modérément sévère (mild to moderate) de la maladie d'Alzheimer.

Méthodologie

Après tirage au sort les patients ont reçu soit donépézil (5 puis 10 mg/j) soit rivastigmine (1,5X2mg/j, jusqu'à 6X2 mg/j). La phase de titration a duré 4 semaines pour donépézil et 6 semaines pour rivastigmine.

Le critère principal de jugement de l'efficacité a été la tolérance et l'acceptabilité des traitements. Les mesures d'efficacité ont concerné les fonctions cognitives (échelle ADAS-Cog, MMSE). La satisfaction/facilité d'emploi du traitement a été évaluée auprès de l'investigateur par un questionnaire de type Likert en 6 items (facilité d'utilisation, fréquence d'administration, titration, fréquence d'évaluation de la tolérance, commodité globale, satisfaction globale; score total de 6-30) et auprès de l'aidant par un questionnaire en 8 points (facilité de suivi de la prescription, administration de la posologie, fréquence d'administration, tolérance au médicament, fréquence du contact avec l'investigateur pour le suivi/tolérance, commodité globale, satisfaction globale; score total de 8-40).

Résultats

Dans le groupe donépézil et le groupe rivastigmine, l'âge moyen à l'inclusion était respectivement de $74,0 \pm 7,6$ ans et $74,9 \pm 7,3$ et le score MMSE de $21,5 \pm 4,1$ et $20,7 \pm 4,9$.

Cette étude ouverte a concerné 111 patients (donépézil 56; rivastigmine 55). Davantage de patients ont terminé l'étude sous donépézil (89,3%) que sous rivastigmine (69,1%), $p = 0,009$. Le taux d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables a été plus faible sous donépézil (10,7%) que sous rivastigmine (21,8%).

Efficacité sur la cognition : sur la période de traitement de 3 mois, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux bras sur l'évolution des fonctions cognitives (critère secondaire).

Nota. La titration simple du donépézil et son administration en une seule prise quotidienne se sont traduites par un indice de satisfaction plus important du médecin et de l'aidant. Les conséquences de ce résultat pour la pratique médicale sont discutables, compte tenu du caractère subjectif de cette évaluation.

Conclusion : après une période de traitement de 3 mois, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux bras sur l'évolution des fonctions cognitives, critère secondaire d'évaluation de l'efficacité.

L'interprétation de ce résultat doit tenir compte de la taille des effectifs compte tenu de la prévalence et de l'incidence de cette pathologie et de la durée d'évaluation qui a été courte au regard de la durée habituelle de la prise en charge. La question de l'extrapolation de ces résultats à une population plus large et pour une durée de traitement plus longue se pose. La conduite de l'étude « en ouvert » limite également son intérêt.

Etude donépézil versus galantamine : DON vs GAL/Jones ; Jones et al., 2004 (27)

L'objectif de cette étude conduite en ouvert était de comparer la facilité d'utilisation et la tolérance du donépézil à celles de la galantamine chez des patients ayant une forme légère à modérément sévère (mild to moderate) de la maladie d'Alzheimer et de comparer l'effet de ces deux médicaments sur la cognition et les activités de la vie quotidienne.

Méthodologie

Après tirage au sort, les patients ont reçu soit 10 mg/j de donépézil, soit 2x12 mg/j de galantamine. Cette étude d'une durée de 3 mois a comporté une phase de titration de 4 semaines (donépézil) à 8 semaines (galantamine).

Le critère principal de jugement a été la satisfaction/facilité d'emploi du traitement évaluée par le médecin et par l'aidant à l'aide du « Physician's and the caregiver's satisfaction Questionnaires ».

L'évaluation de la cognition (ADAS-Cog et MMSE) et des capacités fonctionnelles (DAD) ont été des critères secondaires.

Résultats d'efficacité

L'étude a concerné 120 patients (galantamine : 64 patients ; donépézil : 56 patients). L'âge moyen à l'inclusion était de l'ordre de 74 ans ; le score MMSE de l'ordre de 18 points $\pm$ 3.

61 patients (95,3 %) du groupe donépézil ont effectué la totalité de l'étude et 51 (91,1%) dans le groupe galantamine. Respectivement 3 (4,7%) et 4 patients (7,1%) ont interrompu prématurément l'étude en raison d'un événement indésirable.

Après 3 mois de traitement :

- Le score de satisfaction/facilité d'emploi rapporté par le médecin a été significativement plus élevé dans le groupe donépézil que dans le groupe galantamine (analyse LOCF: $p < 0,001$; analyse OC: $p < 0,001$). Le score de satisfaction rapporté par l'aidant a également été à l'avantage du donépézil (analyse LOCF: $p < 0,01$; analyse OC: $p < 0,001$).
- L'amélioration du score ADAS-Cog (critère secondaire) a été plus importante dans le groupe donépézil que dans le groupe galantamine (analyse LOCF: $p = 0,01$; analyse OC: $p < 0,01$).
- Une amélioration de plus de 7 points du score ADAS-Cog a été rapportée chez 28,3% des patients ayant reçu donépézil et chez 11,5% de ceux ayant reçu galantamine, $p = 0,029$.
- Une amélioration de 4 points au moins a été rapportée chez 53,3% des patients sous donépézil et chez 28,8% des patients sous galantamine.
- La différence de score MMSE à 3 mois a été plus importante dans le groupe donépézil que dans le groupe galantamine, $p < 0,005$.
- L'amélioration du score fonctionnel DAD a été à l'avantage du donépézil, $p < 0,05$.

Discussion

- Les quantités d'effet ne peuvent être appréciées au vu de ces résultats, sauf en termes de cognition à l'ADAS-Cog (critère secondaire).
- Sur la cognition et à l'ADAS-Cog, près de 50% des patients sous donépézil et près de 70% des patients sous galantamine n'ont pas été améliorés sur le critère « amélioration d'au moins 4 points à l'ADAS-Cog » après 3 mois de traitement.

Conclusion : cette étude comparative d'une durée limitée à 3 mois a montré un indice de satisfaction/facilité d'emploi pour les médecins et les aidants plus important sous donépézil que sous galantamine. Cet effet est difficilement quantifiable. La subjectivité de ces mesures,

obtenues en ouvert, doit aussi être prise en compte dans la lecture de ces résultats ; elle est de nature à en limiter la portée.

- Résumé des deux études d'une durée d'évaluation de plus de 6 mois :

Etude donépézil versus rivastigmine : DON vs RIV/Bullock ; Bullock et al., 2005 (28)
(durée de 2 ans)

L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité et la tolérance de 5 à 10 mg/j de donépézil à celles de 3 à 12 mg/j de rivastigmine chez des patients ayant une forme modérée à modérément sévère de la maladie (MMS entre 10 et 20), à l'issue d'une durée de traitement de 2 ans.

Méthodologie

L'étude a comporté une phase de titration (de 4 mois) et une phase de maintien du traitement (jusqu'à 104 semaines).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été l'évolution du score de l'échelle cognitive SIB (*Severe Impairment Battery*; score variant de 0 à 100 points).

Résultats

Sur les 998 patients inclus, 994 ont reçu un des deux médicaments (rivastigmine : 495 patients ; donépézil : 499 patients). L'âge moyen des patients à l'inclusion a été de $75,9 \pm 6,7$ ans et le score MMSE moyen de $15,1 \pm 3,0$.

59,7% des patients ont terminé l'étude (rivastigmine, 52,7%; donépézil, 63,5%).

La proportion de patients sortis prématurément d'étude a été plus importante dans le groupe rivastigmine que dans le groupe donépézil durant les 16 premières semaines de titration (18,8% versus 9,2%), le motif le plus fréquent ayant été la survenue d'événements indésirables.

Après 2 ans de suivi :

- Le déclin du score entre les deux groupes de traitement n'a pas été statistiquement différent chez les patients des deux bras : rivastigmine, déclin de 9,30 points ; donépézil, déclin de 9,91 points; analyse en ITT-LOCF.

Pour rappel, l'hypothèse initiale formulée était d'observer une différence significative de 4 points entre les deux groupes de traitement.

Nota. L'analyse secondaire en sous-groupes du critère principal d'efficacité en fonction des caractéristiques cliniques n'a pas montré d'influence de la sévérité de la maladie, du sexe, ni de la présence de facteurs de risque vasculaires sur la réponse aux deux traitements médicamenteux ; une différence au score de l'échelle SIB, en faveur de la rivastigmine, n'a été observée que dans le sous-groupe des patients ayant eu des symptômes en faveur d'une démence concomitante à corps de Lewy, indication actuellement hors AMM.

- L'analyse des critères secondaires d'efficacité a montré une supériorité de la rivastigmine sur le donépézil, avec une analyse ITT-LOCF (méthode d'imputation par la dernière valeur disponible), pour l'appréciation des activités de la vie quotidienne à l'aide du score ADCS-ADL à 2 ans (différence de 2,1 points; $p=0,007$) et pour le score de retentissement global GDS ($p=0,049$).

- La proportion de patients ayant eu un événement indésirable a été plus importante sous rivastigmine que sous donépézil pendant la titration (82,0% vs. 64,7%), puis comparable lors de la phase de maintien (78,7% vs. 76,9%). Les événements indésirables survenus plus

fréquemment sous rivastigmine pendant la titration ont été des nausées et des vomissements.

Conclusion : aucune différence sur l'évolution des fonctions cognitives (mesurée par le score SIB) n'a été mise en évidence entre la rivastigmine (3-12 mg/j) et le donépézil (5-10mg/j) chez des patients ayant une forme modérée à modérément sévère de la maladie (MMS entre 10 et 20) à l'issue d'une période de traitement de 2 ans. Le donépézil a été mieux toléré que la rivastigmine durant la phase de titration.

Etude donépézil versus galantamine : DON vs GAL/Wilcock, Wilcock et al. (29) ; étude GAL-GBR-2

(durée 52 semaines)

L'objectif de cette étude ouverte était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la galantamine et du donépézil chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Méthodologie

Cette étude a duré 1 an (52 semaines). Elle a été réalisée chez des patients ayant un score MMSE compris entre 9 et 18. Deux groupes de traitement ont été constitués par tirage au sort : 94 patients ont été randomisés dans le groupe galantamine et 88 dans le groupe donépézil.

La galantamine a été administrée à la posologie de 16 à 24 mg/jour, le donépézil à raison de 5 à 10 mg/j.

Nota. L'adaptation de posologie de la galantamine a été réalisée selon le schéma suivant : 8mg/j pendant 4 semaines puis 16 mg/j avec possibilité d'augmenter à 24mg/j, à partir de la 13^{ème} semaine.

L'adaptation posologique du donépézil a été réalisée selon le schéma suivant : 5 mg/j avec la possibilité d'augmenter à 10 mg/j à partir de la 4^{ème} semaine.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été la mesure de l'effet des médicaments sur les capacités fonctionnelles à l'aide de l'échelle BrADL (Bristol Activities of Daily Living Scale).

L'effet sur la cognition (mesurée à l'aide du MMSE et de l'ADAS-cog/11), sur le comportement (mesurée à l'aide du NPI) et sur la charge de l'aidant (évaluée à l'aide du SCGB (Screen for Caregiver Burden) ont été des critères secondaires.

Résultats d'efficacité après 1 an de traitement

En se basant sur l'étude initiale de validation de la BrADL, une différence de 6 points entre les traitements à la semaine 52 a été considérée (hypothèse) comme significative d'un point de vue clinique (cf. publication, 781). Aucune différence n'a été mise en évidence entre la galantamine (94 patients) et le donépézil (87 patients) sur les capacités fonctionnelles évaluées par les scores de « réalisation des activités quotidiennes » selon l'échelle BrADL. Aucune différence n'a été mise en évidence entre la galantamine et le donépézil sur les critères secondaires.

Conclusion : aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence entre la galantamine et le donépézil après 13 mois de traitement dans la population des patients de cette étude. Cette étude a concerné un nombre limité de patients alors que la prévalence et l'incidence de la maladie d'Alzheimer sont élevées. Le critère d'évaluation retenu n'était pas habituel.

Résumé de la méta-analyse des médicaments de la classe des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (30)

METHODOLOGIE

Date de mise à jour : 14 septembre 2005

Objectif : évaluer les effets du donépézil, de la galantamine et de la rivastigmine chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer à un stade de sévérité faible, modérée ou sévère.

Etudes retenues

Les études contrôlées et randomisées réalisées en aveugle aux posologies préconisées par les laboratoires : 10 mg/j pour le donépézil, 12 mg x2/j (24 mg en deux prises par jour) pour la galantamine et 6 à 12 mg/j en deux prises pour la rivastigmine.

Treize (13) études cliniques⁸ contrôlées contre placebo, randomisées en double aveugle d'une durée de 6 mois ou plus, et quatre (4) études cliniques randomisées ayant comparé entre eux deux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont été retenues. Une seule de ces quatre études a été réalisée en double aveugle (étude comparant le donépézil et rivastigmine : DON vs RIV/Bullock).

Liste des études retenues

DON vs GAL/Jones
DON vs GAL/Wilcock
DON vs RIV/Bullock
DON vs RIV/Wilkinson

DON-302
DON-304
DON-311
DON-402
DON-Feldman
DON-Nordic
GAL-Int-1 Wilcock
GAL-USA-1 Raskind
GAL-USA-10 Tariot
RIV-B353
RIV-B303
RIV-B304
RIV-B351

⁸ Une seule de ces études n'a pas été promu par les laboratoires pharmaceutiques (GAL-INT-1 Wilcock).

Résultats

Les auteurs ont rappelé les résultats des trois méta-analyses réalisées récemment pour chacun des trois anticholinestérasiques (donepezil, Birks, 2005) (galantamine, Loy, 2005) (rivastigmine, Birks, 2005). Elles ont permis de confirmer leur efficacité en comparaison à celle d'un placebo, à certaines posologies, sur les troubles cognitifs, les activités de la vie quotidienne, le comportement et l'impression clinique globale des soignants pour une durée de traitement de 3 à 12 mois, mais la quantité d'effet mise en évidence a été faible.

Aux posologies efficaces, les arrêts de traitement et les effets indésirables (nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, maux de tête, douleurs abdominales) ont été plus fréquents sous anticholinestérasiques que sous placebo.

Ces données ont été obtenues chez des patients à un stade de sévérité qualifié de « mild » (MMSE 24-26) à « moderate » (MMSE 10-11). Dans deux études cliniques sur 41 contrôlées et randomisées retenues pour les trois médicaments (donépézil, 23 études, 5 272 patients), (rivastigmine, 9 études, 3 449 patients), (galantamine, 9 études, 5 194 patients), les patients étaient à un stade plus sévère (MMSE de 5 à 17) et dans une étude à un stade « mild ».

Depuis la réalisation de ces trois méta-analyses, de nouvelles études cliniques ont été réalisées dont des études ayant comparé entre eux des anticholinestérasiques.

1- Résultats des études versus placebo :

Les résultats de 13 études cliniques ont été pris en compte.

Nota. Toutes les études randomisées versus placebo n'ont donc pas été prises en compte.

Cette méta-analyse des études versus placebo n'apporte pas d'information supplémentaire par rapport aux méta-analyses des études versus placebo décrites précédemment. Ces résultats détaillés ne sont donc pas commentés ici.

Nota. Concernant les phases d'extension en ouvert et les analyses en sous-groupes :

Les analyses en sous-groupes sur les études randomisées n'ont pas permis d'identifier les patients qui tireraient préférentiellement un bénéfice des médicaments, notamment ceux ayant des facteurs de risque vasculaire (étude Erkinjuntti 2002 : rivastigmine). Les auteurs rappellent que ce type d'analyse ne permet que de générer des hypothèses, qui devront ensuite être testées dans des études contrôlées et randomisées. L'intérêt d'examiner les données obtenues dans les « phases d'extension en ouvert » se justifiait selon les auteurs de la méta-analyse dans la mesure où les études contrôlées randomisées disponibles ont porté sur des durées d'évaluation courtes (6 mois à 1 an) alors que la maladie d'Alzheimer évolue sur plusieurs années (5 à 10 ans). Or, on ne dispose actuellement d'aucune étude d'une telle durée. Bien que des observations issues des phases d'extension suggèrent que l'effet des traitements se maintient jusqu'à 2 ans (1 seule étude dite 202), les auteurs soulignent que l'interprétation de ces données doit être prudente, notamment en raison de biais ayant pu influencer sur leurs résultats : comparaison historique, sélection de sous-groupes particuliers de patients « en bonne santé », « à un stade peu sévère », données extrapolées pour le groupe placebo.

2- Résultats des études (cf. études décrites individuellement précédemment) ayant comparé entre eux les anticholinestérasiques :

Le donépézil a été comparé à la rivastigmine dans deux études et à la galantamine dans deux études.

Deux de ces études ont eu une durée de 3 mois ; cette durée est probablement trop courte pour l'ajustement des traitements chez certains patients.

Deux de ces études ont duré de plus de 6 mois, l'une 2 années (DON vs RIV/Bullock), l'autre 1 année - 52 semaines - (DON vs GAL/Wilcock).

On ne dispose pas d'étude de non-infériorité ou d'équivalence. Les résultats des études disponibles ne permettent pas conclure à une différence d'efficacité entre eux. Globalement,

il semble que les trois anticholinestérasiques aient une quantité d'effet du même ordre de grandeur sur les fonctions cognitives et l'évaluation globale (impression clinique globale).

Conclusion

Cette méta-analyse a confirmé l'efficacité des trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, en comparaison au placebo, chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères (voire sévères), après une période de traitement de 6 mois à 1 an.

L'amélioration observée a concerné surtout la cognition, avec des effets sur le comportement et un impact favorable sur les activités de la vie quotidienne. Ces effets ont été confirmés selon l'impression clinique globale des soignants. Aucun de ces effets n'a été important. Il n'a pas été possible d'identifier des patients répondeurs au traitement.

Nota. Les données présentées ne permettent pas de penser que ces effets sont moindres chez les patients ayant une forme sévère, mais le niveau de preuve dans les formes sévères est beaucoup plus faible (« very little evidence » pour les auteurs de la méta-analyse).

Les mécanismes d'action de ces trois médicaments sont légèrement différents. Il n'est pas possible de conclure à une différence d'efficacité clinique entre eux sur la base des rares études disponibles.

Note sur les études ayant comparé un médicament anticholinestérasique et la mémantine :

- En monothérapie : pas d'étude disponible.
- Deux études ont comparé l'intérêt d'une bithérapie associant donépézil et mémantine versus la poursuite d'une monothérapie par donépézil :
 - au stade modéré de la maladie : étude **MD-12**
 - au stade modérément sévère à sévère de la maladie : étude **MD-02**

Les résultats de ces deux études ont été présentés dans le cadre de l'analyse des données cliniques de la mémantine (Cf. avis rendu pour EBIXA le 28 mars 2007).

3.2. DONNEES SUR LES EFFETS INDESIRABLES

3.2.1 DONEPEZIL

La 1^{ère} autorisation de mise sur le marché a été délivrée aux Etats-Unis d'Amérique le 25 novembre 1996.

Les effets indésirables fréquents, tels qu'ils sont présentés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) sont d'ordre infectieux (rhume), métabolique (anorexie), neuropsychiatrique (hallucinations, agitation, agressivité, syncope, vertige, insomnie), gastrointestinal (diarrhée, vomissements, nausées, troubles abdominaux), dermatologiques (rash, prurit), musculosquelettique (crampes), urogénital (incontinence urinaire), généraux (céphalées, fatigue, douleurs), et traumatique (accidents). Les troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhée sont des troubles attendus du fait de l'effet cholinergique du donépézil.

Les troubles neurologiques et psychiatriques notifiés tels que l'agitation ou l'agressivité et les symptômes neurologiques comme les convulsions se rencontrent au cours de l'évolution de la maladie. Dans la plupart des cas, il est difficile de différencier les effets liés au produit de ceux liés à l'évolution de cette maladie.

Les données issues de la pharmacovigilance sont cohérentes avec le profil pharmacologique du donépézil. Les effets les plus souvent notifiés sont en relation avec les propriétés cholinergiques connues ou correspondent aux signes et symptômes de la maladie d'Alzheimer. Du 26 novembre 2000 au 31 mars 2006, 887 notifications spontanées ont été enregistrées en France dont 202 cas graves et inattendus. Sur la même période, 7 193 cas ont été notifiés en tout au niveau mondial, le nombre de cas français représentant donc environ 12,3 % des cas observés au niveau mondial.

Incidence sur la mortalité :

A la suite de la mise en évidence d'une augmentation du taux de décès chez les patients ayant reçu de la galantamine pour un déficit cognitif léger (*Mild Cognitive Impairment*), les laboratoires EISAI ont soumis au MHRA⁹ une analyse comparative du taux de mortalité dans les études contrôlées sous donépézil, y compris au stade MCI (ou stade pré-déméntiel).

Aucune étude clinique n'a suggéré d'augmentation globale du risque de décès, ni de décès de cause spécifique.

Données de comparaison aux autres médicaments (comparateurs actifs)

- Données provenant de l'étude de 2 ans donépézil versus rivastigmine Bullock *et al.*, 2005 (28) : les auteurs n'ont pas indiqué la proportion de patients ayant atteint la dose maximale à l'issue de la titration (donépézil, 10 mg/j; rivastigmine, 12 mg/j), ni la posologie moyenne de chaque produit pendant la phase de maintien. Parmi les 994 patients ayant reçu le traitement (donépézil, 499 ; rivastigmine, 495), 182 (36,5%) sont sortis prématurément d'étude toutes causes confondues sous donépézil *versus* 234 (47,3%) sous rivastigmine.

Le nombre de patients sortis d'étude en raison d'un événement indésirable a été moins élevé sous donépézil (80 patients, 16,0%) que sous rivastigmine (128 patients, 25,9%).

La proportion de patients sortis d'étude a été moins importante sous donépézil (9,2%) pendant la phase de titration que sous rivastigmine (18,8%), puis comparable entre les deux groupes pendant la phase de maintien (27,3% *vs.* 28,5%) :

- les événements d'ordre digestif et métabolique ont été rapportés moins fréquemment avec le donépézil qu'avec la rivastigmine: pendant la phase de titration : nausées (15,2% *vs.* 32,9%), vomissements (5,8% *vs.* 27,9%), anorexie (4% *vs.* 9,1%) et diminution du poids corporel (6,1% *vs.*

⁹ MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency.

1,8%). Pendant la phase de maintien, les nausées ont été moins fréquemment rapportées (5,3% vs. 12,9%) ainsi que les vomissements (4,4% vs. 15,3%).

- A l'exception de l'agitation, rapportée un peu plus souvent sous donépézil (titration: 10,0% vs. 7,1%; maintien: 10,4% vs. 8,4%), les autres événements indésirables, moins fréquents, ont été rapportés dans une proportion comparable dans les deux groupes de traitement.

Le nombre d'événements indésirables graves survenus pendant l'étude a été comparable entre les deux groupes.

Soixante patients sont décédés pendant l'étude : donépézil, 34 patients (6,8%) ; rivastigmine, 26 patients (5,3%), la plupart de causes cardiovasculaires (donépézil: 13 patients; rivastigmine: 9 patients).

Conclusion : l'analyse de la tolérance tend à montrer un avantage du donépézil sur la rivastigmine :

- la proportion de patients sortis d'étude a été moindre sous donépézil, pendant la durée globale de l'étude (36,5% vs. 47,3%) et pendant la titration;
- la proportion de patients sortis d'étude en raison d'un événement indésirable a été moindre sous donépézil que sous rivastigmine (16,0% vs. 25,9%);
- les effets digestifs et métaboliques ont été déclarés moins fréquemment sous donépézil pendant la titration (nausées, vomissements, anorexie, diminution du poids) et pendant la phase de maintien du traitement (nausées).

- Données issues d'une méta-analyse Lanctôt et al., 2003, (31)

Taux de sortie d'étude

Les résultats indiquent une hétérogénéité entre les études, probablement liée à une titration très différente d'un produit à l'autre.

Le pourcentage d'arrêt prématurés en raison d'un événement indésirable a été significativement plus élevé sous traitement par inhibiteur de l'acétylcholinestérase que sous placebo (différence significative de 7%):

Tableau: Arrêts prématurés, selon les données réunies de 14 études publiées

	Nb de sujets (IACE, placebo)	Différence moyenne en % (IC95%)	Hétérogénéité: chi2 (valeur du p)	NNH (IC95%)
Arrêt prématuré d'étude	7691 (5022, 2669)	8% (5%-11%)	40,4 (p<0,001)	13 (11, 17)
Arrêt prématuré d'étude en raison d'un événement indésirable	7952 (5154, 2798)	7% (3%- 10%)	104,3 (p<0,001)	16 (13, 19)

NNH : Number Needed to Harm; IACE: Inhibiteur de l'acétylcholinestérase

L'analyse par produit a montré une proportion plus faible d'arrêts prématurés en raison d'un événement indésirable sous donépézil (différence de 2% avec le placebo; IC95%: -1%-4%; $\chi^2=14,0$, p=0,05), que sous rivastigmine (9%; IC95%: 6%-12%) et galantamine (14%; IC95%: 5%-22%).

Événements indésirables

Le pourcentage d'événements indésirables le plus faible a été retrouvé sous donépézil (différence de 6% avec le placebo; IC95%: 2%-9%), alors qu'il a été plus élevé avec la rivastigmine (différence de 8%; IC95%: 1%-10%) et la galantamine (différence de 14%; IC95%: 5%-22%).

Conclusion : dans cette méta-analyse portant sur les données de tolérance de 14 études cliniques, le pourcentage d'arrêt prématuré d'étude a été plus important sous traitement inhibiteur de l'acétylcholinestérase que sous placebo. En comparaison aux autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, la prise du donépézil a été associée à une moindre proportion de patients sortis d'étude en raison d'un événement indésirable, et à un moindre taux de patients ayant présenté un événement indésirable.

**- Données provenant des méta-analyses Cochrane :
sur les anticholinestérasiques ; Birks, 2006 (30)**

Selon les résultats de cette méta-analyse, le risque de survenue d'un effet indésirable par rapport au placebo a été le plus élevé sous galantamine et le plus faible sous donépézil. Les patients ont eu moins d'effets indésirables sous donépézil que sous rivastigmine, après 3 mois de traitement et jusqu'à 2 ans. Il y a eu davantage d'effets indésirables graves sous rivastigmine (17/55) que sous donépézil (5/56) après 16 semaines de traitement.

Selon les conclusions des auteurs de la méta-analyse, il ne peut-être exclu que la galantamine et la rivastigmine aient une tolérance comparable à celle du donépézil si une période de titration prudente et graduelle de 3 mois est mise en œuvre.

. sur le donépézil (23 études cliniques contre placebo, 5 272 patients ; Birks et Harvey, 2006 (9))

La méta-analyse des données relatives aux arrêts de traitement avant la fin de l'étude n'a pas mis en évidence de différence entre les groupes sous donépézil et ceux sous placebo après 6 mois (24 semaines) de traitement aux posologies de 5 et 10 mg/j et après 1 an (52 semaines) de traitement à la posologie de 10 mg/j.

La méta-analyse des données relatives aux arrêts de traitement avant la fin de l'étude pour cause d'effet indésirable a mis en évidence une différence entre les patients sous donépézil et ceux sous placebo après 3 mois (mais pas après 6 mois) de traitement à la posologie de 5 mg/j et après 6 mois (mais après 3 mois et 1 an) de traitement à la posologie de 10 mg/j.

L'incidence des effets indésirables a été faible sous donépézil en comparaison au placebo. Elle a été meilleure à 5 mg/j qu'à 10 mg/j. Le donépézil apparaît bien toléré. Il expose les patients à la survenue de troubles digestifs qui peuvent conduire à l'arrêt du traitement.

3.2.2 GALANTAMINE

REMINYL est commercialisé en France depuis août 2001.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les études cliniques ont été : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie, fatigue, sensation de vertiges, céphalée, somnolence et perte de poids. Une susceptibilité plus importante aux nausées, aux vomissements et à l'anorexie ont été observées chez les femmes.

Les autres effets également observés avec une incidence de plus de 5% ont été : confusion, dépression, chute, insomnie, rhinite et infection urinaire.

La majorité des effets indésirables sont survenus en début de traitement. Pour limiter leur survenue, une augmentation progressive de la posologie (titration) peut-être mise en œuvre sur une période de 3 mois.

Selon la méta-analyse Cochrane des études randomisées galantamine versus placebo (19), le profil de tolérance de la galantamine a été comparable à celui des autres inhibiteurs de la cholinestérase avec des symptômes gastro-intestinaux. Dans la mesure où il est apparu que la dose de 16 mg/jour a été mieux tolérée dans une étude après titration pendant 4 semaines et que cette posologie n'est pas apparue moins efficace que des posologies plus élevées (jusqu'à 36 mg/j) dans les études, les auteurs de la méta-analyse ont estimé qu'il est probablement préférable de débiter le traitement à cette posologie.

Nota. De manière inexpliquée, le taux de décès a été plus élevé sous galantamine que sous placebo dans les études réalisées chez les patients inclus pour des troubles cognitifs légers (MCI)¹⁰, ce qui ne correspond pas à une indication validée par l'A.M.M.

3.2.3 RIVASTIGMINE

Le profil de tolérance de la rivastigmine dans les études post-AMM s'est révélé conforme à ce qui était connu. Cependant, l'adoption d'un schéma de progression posologique plus lent avec des paliers d'au moins 4 semaines (et non de 2 semaines comme le préconise le RCP) permettrait de réduire la fréquence des effets indésirables de type gastro-intestinal.

A la suite des données de mortalité de REMINYL dans les études MCI, le comité des spécialités pharmaceutiques (CHMP) de l'EMA a analysé, début 2005, les décès survenus avec tous les inhibiteurs de la cholinestérase. A l'examen de la documentation soumise concernant EXELON, le CHMP a conclu que les données présentées ne suggéraient pas d'augmentation du risque de décès chez les patients qui, au cours des études cliniques, ont reçu la rivastigmine par rapport à ceux qui ont reçu un placebo.

Selon le RCP, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont gastro-intestinaux, incluant nausées (38 %) et vomissements (23 %), en particulier pendant la phase d'ajustement posologique. Dans les études cliniques, il a été observé que les femmes étaient plus susceptibles que les hommes de présenter des troubles gastro-intestinaux et une perte de poids.

Le profil de tolérance de la rivastigmine a été comparable à celui des autres inhibiteurs de la cholinestérase avec principalement des symptômes gastro-intestinaux.

Selon la méta-analyse Cochrane des études randomisées rivastigmine versus placebo (25),
- les méta-analyses des arrêts de traitement avant la fin de l'étude et celle des arrêts de traitement avant la fin de l'étude pour cause d'effets indésirables n'ont pas montré de différence entre les patients sous placebo et ceux traités par 1-4 mg/j de rivastigmine, après 12 et 26 semaines de traitement.

En revanche, il y a eu plus d'arrêts de traitement avant la fin de l'étude et d'arrêts de traitement avant la fin de l'étude pour cause d'effets indésirables à la posologie de 6 à 12 mg/j après 12, 18 et 26 semaines.

- La survenue de nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, maux de tête, syncopes, douleurs abdominales et de vertiges a été plus fréquente aux posologies les plus élevées de rivastigmine (6 à 12 mg/j) que sous placebo.

3.2.4 Conclusion pour l'analyse des effets indésirables.

Les médicaments anticholinestérasiques ont un profil de tolérance globalement comparable, Le principal effet indésirable est d'ordre digestif.

Des données disponibles issues des méta-analyses et des études comparatives suggèrent que la survenue des troubles digestifs est moins fréquente avec donépézil qu'avec rivastigmine et galantamine, notamment en début de traitement.

Cependant ces données sont limitées. La survenue des troubles digestifs peut-être influencée non seulement par le principe actif, mais aussi par la durée de la phase de titration et la posologie prescrite.

3.3. DONNEES D'UTILISATION : Cf. ANNEXE 2

¹⁰Lettre aux prescripteurs du 8 novembre 2005. Cf. site internet de l'Afssaps.

3.4. **CONCLUSIONS DE L'ANALYSE DES DONNEES**

De nombreuses études cliniques ont été réalisées avec les anti-cholinestérasiques. La Commission note néanmoins que le donépézil (ARICEPT) est le médicament pour lequel l'efficacité a été la plus étudiée aux différents stades de la maladie.

La documentation des bénéfices cliniques (quantité d'effet) a justifié la réalisation de méta-analyses des études de plus haut niveau de preuve (randomisées, en double aveugle, analysées en intention de traiter). De nombreuses revues systématiques et méta-analyses ont été publiées ces dernières années, au fur et à mesure de la publication des résultats des études. Les méta-analyses complètes et les plus méthodologiquement satisfaisantes s'avèrent être celles de la Cochrane Collaboration.

Actuellement, l'ensemble du domaine (anticholinestérasiques et mémantine) est donc principalement couvert par cinq revues systématiques Cochrane :

1. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease, Birks, 2006 (30)
2. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease, Birks et Harvey, 2006 (9)
3. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, Loy et Schneider, 2006 (19)
4. Rivastigmine for Alzheimer's disease, Birks *et al.*, 2000 (25)
5. Memantine for dementia, McShane *et al.*, 2006 (32)

Du fait de l'existence de recommandations édictées par les instances d'enregistrement des médicaments, il apparaît que les plans d'étude des études comparatives et randomisées ont été globalement comparables. La prise en compte des résultats des méta-analyses Cochrane de ces études randomisées apparaît donc d'autant plus pertinente.

Les études disponibles sont globalement de bonne qualité méthodologique. Elles comportent cependant des pourcentages de sortie d'étude importants : de 20 à 30%. Ces sorties d'étude constituent une limite méthodologique, du fait d'un risque non contrôlé de biais d'attrition.

La durée de ces études a été, le plus souvent, limitée à 6 mois. Seules deux études ont eu des durées de suivi de 1 à 2 ans (donépézil, rivastigmine). L'existence d'un effet (bénéfice) à long terme n'a donc pas été établi, alors que ces médicaments sont prescrits de manière prolongée - plusieurs mois à plusieurs années - chez ces patients. Les pourcentages élevés d'arrêts en cours d'études liés à des intolérances soulignent aussi l'importance de documenter l'effet de ces traitements au long cours.

Dans la majorité des études, l'évaluation de l'efficacité a porté sur des critères intermédiaires concernant l'évolution de scores obtenues sur différentes échelles.

Le grand nombre d'échelles utilisé rend difficile l'interprétation globale des résultats. De plus, il apparaît que les échelles utilisées font l'objet de critiques par les experts. Elles soulèvent des problèmes méthodologiques, de mise en oeuvre pratique et de pertinence clinique.

D'une manière générale, une efficacité a été mise en évidence dans les domaines de la cognition et de l'impression clinique globale avec retentissement sur les activités de la vie quotidiennes (données plus limitées) et possiblement (mal établi) sur les troubles du comportement.

La taille des effets observés a été relativement modeste : de l'ordre de 1 à 4 points d'ADAS-cog (qui varie entre 0 et 70), entre 0.3 et 1.5 de MMSE (variant entre 0 et 30), 0.3 et 1 point de NPI (variant entre 0 et 144), et chez les patients les plus sévères entre 4 et 5 points d'ADCS-ADL-sev (variant entre 0 et 54 pour l'échelle à 19 items adaptée aux formes sévères).

La seule étude (étude AD2000) ayant utilisé comme critère principal d'efficacité un critère clinique (critère composite) ne permet pas de conclure.

Il faut cependant remarquer que lorsque les critères sont binarisés, les tailles des effets s'avèrent un peu plus importantes. De manière inconstante, un critère succès/échec a été construit à partir de l'ADAS-cog en prenant un seuil de 4 points. De même l'échelle CIBIC+ est assez souvent rapportée sous la forme d'une variable du type « amélioration/pas d'amélioration ». L'interprétation des résultats des méta-analyses Cochrane sur ces 2 critères est difficile car, en fonction des médicaments, les résultats présentés ont porté soit sur les succès soit sur les échecs. Malgré cette disparité, il semblerait que ces médicaments multiplient par environ un facteur 1,5 le nombre de sujets s'étant améliorés de 4 points ou plus à l'ADAS-cog au terme de l'étude, ou qui sont restés stables ou se sont améliorés au CIBIC+. Dans les groupes placebo, le pourcentage de succès a été d'environ 30%.

Au total, en raison des limites de ces échelles et de la taille modeste des effets observés, le bénéfice clinique réel apporté aux patients par ces médicaments est très difficile, voire impossible à préciser. Actuellement aucune étude n'a réellement documenté directement le bénéfice clinique des médicaments.

Concernant les comparaisons directes entre les médicaments, une seule étude, Bullock *et al.* 2005 (28), s'avère être de qualité méthodologique satisfaisante. Elle a comparé l'efficacité et les effets indésirables d'un traitement par donépézil à ceux d'un traitement par rivastigmine. Cette étude, non concluante, ne doit pas être interprétée comme montrant une équivalence d'efficacité.

Dans la mesure où les intervalles de confiance des résultats de la méta-analyse se chevauchent, il paraît hasardeux d'envisager des comparaisons indirectes.

D'une manière générale, aucune donnée clinique fiable ne permet donc de hiérarchiser les médicaments anticholinestérasiques entre eux. L'efficacité de ces médicaments apparaît dose-dépendante ; le donépézil (ARICEPT) a démontré une efficacité dès la posologie minimale recommandée (5 mg/j).

Les médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont un profil de tolérance globalement comparable. Les troubles digestifs, pouvant conduire à un arrêt du traitement ont été moins nombreux sous 5 mg/j que sous 10 mg/j de donépézil.

4. RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Réévaluation du 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.

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 (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.

La médiane de survie des patients ayant une maladie d'Alzheimer est réduite ; elle a été estimée récemment à 5 ans, rapport de l'OPEPS, 2005 (33).

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 de l'OPEPS, 2005 (33)..

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 (34).

En revanche, dans l'étude des 3-Cités (35), 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 tel phénomène de 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. En définitive, 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 fiables 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.

- Les médicaments de la classe des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil, galantamine et rivastigmine) agissent sur les symptômes de la maladie. Ils n'ont pas d'effet établi sur la progression de la maladie.

- Ils peuvent être prescrits en 1ère ou 2ème intention.

- Alternatives à la prescription d'un médicament de la classe des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase :

Dans les formes légères à modérément sévères, la substitution d'un des médicaments à effet anticholinestérasique par un autre peut-être envisagée.

La mémantine représente une alternative à la prescription d'un IACHÉ dans les formes modérées à modérément sévères.

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

La prescription de 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 »¹¹ 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.

Intérêt de Santé Publique Rendu par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase :

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 ;
- de son retentissement physique, psychologique et financier sur les proches des patients.

Dans la sous-population des patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie, le fardeau est également majeur.

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 sont convergents sur l'existence d'un bénéfice des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur la cognition et sur l'état global 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 se pose dans la mesure où les effets des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase 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 des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase 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 pas possible actuellement de repérer les patients répondeurs à ces traitements. Les résultats de l'étude REAL.FR suggèrent l'existence d'une sous population de sujets avec un déclin cognitif rapide et qui pourrait bénéficier de ces médicaments.

En conséquence, l'intérêt de santé publique rendu par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ne peut être apprécié. Leur intérêt de santé publique reste attendu.

- Leur rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

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 la

¹¹ 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.

transparence considère que le service médical rendu par les médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil : ARICEPT) ; (galantamine : REMINYL et REMINYL LP) ; (rivastigmine : EXELON) dans le traitement de la maladie d'Alzheimer aux stades léger à modérément sévère reste important.

4.2. Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

L'amélioration du service médical rendu par les médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil : ARICEPT) ; (galantamine : REMINYL et REMINYL LP) ; (rivastigmine : EXELON) indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer aux stades léger à modérément sévère est mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge globale des patients.

4.3. 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 (36,37), l'utilisation de la mémantine n'est pas préconisée.

- 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 non plus l'objet de 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.

Références

1. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, *et al.* A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57(3):489-95.
2. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, *et al.* A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;57(3):481-8.
3. Seltzer B, Zolnouni P, Nunez M, Goldman R, Kumar D, Ieni J, *et al.* Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease. A randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61(12):1852-6.
4. Johannsen P, Salmon E, Hampel H, Xu Y, Richardson S, Qvitzau S, *et al.* Assessing therapeutic efficacy in a progressive disease: a study of donepezil in Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2006;20(4):311-25.
5. Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, Olivieri S, Langley A, *et al.* The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63(2):214-9.
6. Krishnan KRR, Charles HC, Doraiswamy PM, Mintzer J, Weisler R, Yu X, *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2003;160(11):2003-11.
7. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E, *et al.* A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57(4):613-20.
8. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, *et al.* Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363(9427):2105-15.
9. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease (review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;Issue 1.
10. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000;54(12):2269-76.
11. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. *BMJ* 2000;321(7274):1445-9.
12. Wilcock GK. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicenter randomized controlled trial [erratum]. *BMJ* 2001;322(7278):405.
13. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000;54(12):2261-8.
14. Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FCV, Truyen L, Gold M, Damaraju CR. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;20(2-3):120-32.
15. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9314):1283-90.
16. Bullock R, Erkinjuntti T, Lilienfeld S, Gal INT. Management of patients with Alzheimer's disease plus cerebrovascular disease: 12-month treatment with galantamine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17(1-2):29-34.
17. Kurz AF, Erkinjuntti T, Small GW, Lilienfeld S, Damaraju CR. Long-term safety and cognitive effects of galantamine in the treatment of probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *Eur J Neurol* 2003;10(6):633-40.
18. Rockwood K, Mintzer J, Truyen L, Wessel T, Wilkinson D. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a

randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(5):589-95.

19. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;Issue 1.

20. Burns A, Spiegel R, Quarg P. Efficacy of rivastigmine in subjects with moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19(3):243-9.

21. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, *et al.* Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318(7184):633-8.

22. Rigaud AS, André G, Vellas B, Touchon J, Pere JJ, Loria-Kanza Y. Traitement estroprogestatif en association à la rivastigmine chez des femmes ménopausées atteintes de la maladie d'Alzheimer. Résultats d'un essai contrôlé de 28 semaines. *Presse Med* 2003;32(35):1649-54.

23. Lopez-Pousa S, Vilalta-Franch J, Hernandez B, Rapatz G. Efficacy of rivastigmine in patients with severe Alzheimer's disease : a double-blind, randomized pilot study. *Brain Aging* 2004;4(2):26-32.

24. McKeith I, Del Ser T, Spano PF, Emre M, Wesnes K, Anand R, *et al.* Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356(9247):2031-6.

25. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease (review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;Issue 4.

26. Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, Hopker SW, Smith R, Potocnik FC, *et al.* A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002;56(6):441-6.

27. Jones RW, Soininen H, Hager K, Aarsland D, Passmore P, Murthy A, *et al.* A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and

galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19(1):58-67.

28. Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, *et al.* Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005;21(8):1317-27.

29. Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, *et al.* A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003;20(10):777-89.

30. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;Issue 1.

31. Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, Loulou MM, *et al.* Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003;169(6):557-64.

32. McShane R, Aersa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia (review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;Issue 2.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. Scottish Intercollegiate guidelines network. Management of patients with dementia. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2006.