



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 novembre 2006

Nouvel examen des spécialités :

EXELON 1,5 mg, gélule
plaquette thermoformée de 14 gélules, B/28 et B/56 : cip 347 468-4 et 347 469-0

EXELON 3 mg mg, gélule
plaquette thermoformée de 14 gélules, B/28 et B/56 : cip 347 471-5 et 347 472-1

EXELON 4,5 mg, gélule
plaquette thermoformée de 14 gélules, B/28 et B/56 : cip 347 474-4 et 347 585-0

EXELON 6 mg, gélule
plaquette thermoformée de 14 gélules, B/28 et B/56 : cip 347 587-3 et 347 589-6

EXELON 2 mg/ml, solution buvable
Flacon de 50 ml : cip 363 489-2

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Suite aux observations du laboratoire, l'avis de la Commission du 8 novembre 2006 est modifié selon le texte ci-après.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 novembre 2006
29 novembre 2006

EXELON 1,5 mg, gélule
plaquette thermoformée de 14 gélules, B/28 et B/56 : cip 347 468-4 et 347 469-0

EXELON 3 mg mg, gélule
plaquette thermoformée de 14 gélules, B/28 et B/56 : cip 347 471-5 et 347 472-1

EXELON 4,5 mg, gélule
plaquette thermoformée de 14 gélules, B/28 et B/56 : cip 347 474-4 et 347 585-0

EXELON 6 mg, gélule
plaquette thermoformée de 14 gélules, B/28 et B/56 : cip 347 587-3 et 347 589-6

EXELON 2 mg/ml, solution buvable
Flacon de 50 ml : cip 363 489-2

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Rivastigmine (hydrogénotartrate)

Liste I

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 en gériatrie.

Date de l'AMM et rectificatifs (procédure centralisée) : 12 mai 1998 (gélules), 2 juin 1999 (solution buvable), 30 juin 2003, 28 février 2006 (extension d'indication).

Motif de la demande : Inscription Collectivités et Sécurité Sociale dans l'extension d'indication "Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients avec une maladie de Parkinson idiopathique."

1. CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1. Principe actif

Rivastigmine

1.2. Originalité

Premier médicament indiqué dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence associée à une maladie de Parkinson idiopathique.

1.3. Indications

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

Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients avec une maladie de Parkinson idiopathique.

1.4. Posologie

Administration

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

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, le traitement reviendra à la posologie quotidienne antérieure bien tolérée ou sera arrêté.

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. Après 3 mois de traitement à la dose d'entretien, si les symptômes liés à la démence du patient ne sont pas favorablement modifiés, le traitement devra être arrêté. L'arrêt du traitement doit aussi être envisagé lorsqu'il est évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique.

La réponse individuelle à la rivastigmine ne peut être anticipée. Cependant, un effet plus important 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 *versus* 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.

Enfant

L'usage de la rivastigmine n'est pas recommandé chez l'enfant.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (OMS, 2006)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Exelon[®] est le seul inhibiteur de l'acétylcholinestérase à avoir obtenu cette indication.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant.

3. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier déposé comporte les résultats de l'étude pivot comparative *versus* placebo réalisée chez des patients ayant une démence associée à une maladie de Parkinson.

Une étude exploratoire, réalisée par les centres universitaires français de l'étude pivot, a évalué 28 patients à l'aide de l'échelle de Mattis, plus adaptée au diagnostic et au suivi des démences de la maladie de Parkinson.

3.1.1 Étude pivot rivastigmine *versus* placebo

Emre M. et col. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med 2004;351:2509-18.

Poewe W. et col. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. Movement disorders 2006;21(4):456-61.

L'étude ENA713B2311, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de la rivastigmine 3 à 12 mg/j à celles du placebo chez des patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique selon les critères de UK PDSBB¹ et une démence due à la maladie selon les critères DSM-IV² (code 294.1) dont les symptômes sont apparus au moins 2 ans après le diagnostic de maladie de Parkinson. Le score MMSE³ à l'inclusion était entre 10 et 24.

La posologie initiale du traitement était de 1,5 mg, deux fois par jour ; cette posologie était augmentée par palier de 3 mg par jour à intervalle d'au moins 4 semaines pendant une période de titration de 16 semaines.

Les critères d'évaluation principaux d'efficacité étaient les variations du score total de l'ADAS-cog⁴ (seuil de supériorité 2,25) et de l'ADCS-CGIC⁵ (seuil de supériorité 0,4) à 24 semaines de traitement.

Parmi les critères secondaires, les variations des scores ADCS-ADL⁶ et NPI-10⁷ ont été également évaluées par rapport à l'état initial.

541 patients, d'âge moyen 73 ans (87% ≥65ans), ont été randomisés (ratio 2:1) : rivastigmine (n=362), placebo (n=179).

L'ancienneté moyenne de la maladie de Parkinson était de 9 ans, celle du diagnostic de démence d'environ un an. Plus de 80% des patients avaient un stade Hoehn et Yahr compris entre 1 et 3. Le score UPDRS⁸ moteur (Part III) moyen initial était de 33.

95% des patients recevaient de la lévodopa et 46% des agonistes dopaminergiques. Parmi les traitements concomitants, les patients recevaient un neuroleptique de type dibenzodiazépines (27% des patients), une benzodiazépine (19% des patients du groupe rivastigmine vs 14% des patients du groupe placebo), un ISRS (18% rivastigmine vs 15% placebo), un autre antidépresseur (11% rivastigmine vs 8% placebo).

Un traitement dopaminergique a été instauré ou adapté (augmentation de la posologie) chez 17% des patients sous rivastigmine et 14% des patients sous placebo.

Un traitement par antipsychotique a été instauré ou adapté (augmentation de la posologie) chez 10% des patients sous rivastigmine et 15% des patients sous placebo.

Le score moyen MMSE initial était de 19. 76% des patients présentaient une démence légère (18≤MMSE≤24).

La posologie moyenne de rivastigmine a été de 8,6 mg/j.

1 United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (Queen Square Brain Bank)

2 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th ed.

3 Mini-Mental State Examination (score de 0 à 30) - Évaluation de la Cognition. Un score élevé indique un meilleur fonctionnement cognitif. Folstein M, Journal of Psychiatric Research 1975.

4 Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (score de 0 à 70) - Évaluation des fonctions cognitives (mémoire, orientation, langage, gnosies visuo-spatiales, praxies). Les scores élevés indiquent une atteinte plus sévère. Rosen WG, Am J Psychiatry 1984.

5 Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinician's Global Impression of Change - Impression globale de changement évalué par l'investigateur - 7 points (1=amélioration marquée, 7=détérioration marquée). Schneider LS, Alzheimer Dis Assoc Disord 1997.

6 Alzheimer's disease Cooperative Study-Activities of daily living (score de 0 à 78) - Évaluation des activités de la vie quotidienne - Les scores élevés indiquent un meilleur fonctionnement. Galasko D, Alzheimer Dis Assoc Disord 1997.

7 Neuropsychiatric inventory - Évaluation psycho-comportementale (échelle à 10 items, score de 0 à 120). Un score élevé indique des troubles du comportement plus importants. Cummings JL, Neurology 1994

8 UPDRS : Part I, Mentation, Behavior and Mood (0-16) ; Part II, Activities of Daily Living (0-52); Part III, Motor examination (0-108); Part IV, Complication of therapy (0-23). Total score 0-199: 199 represents the worst disability, 0 represents no disability. Fahn S, *Recent Developments in Parkinson's Disease*, vol 2. Florham Park, NJ : Macmillan Health Care Information 1987.

Données d'efficacité

Variations des scores après 24 semaines de traitement par rapport à l'état initial
(population ITT+RDO : n=335 rivastigmine, n=166 placebo)

Traitement	N	Valeur initiale moy.	Var. à 24 sem. [†]	Différence vs PL ^{††} (IC 95%)	p
ADAS-cog					
Rivastigmine	329	23,8 ± 10,2	-2,1 ± 8,2	2,88 (1,44 ; 4,31)	< 0,001
Placebo	161	24,3 ± 10,5	0,7 ± 7,5	-	
ADCS-CGIC					
Rivastigmine	329	-	3,8 ± 1,4	-	-
Placebo	165	-	4,3 ± 1,5	-	
ADCS-ADL					
Rivastigmine	333	41,6 ± 18,6	-1,1 ± 12,6	2,51 (0,35 ; 4,67)	0,023
Placebo	165	41,2 ± 17,7	-3,6 ± 10,3	-	
NPI-10					
Rivastigmine	334	12,7 ± 11,7	-2,0 ± 10,0	2,15 (0,43 ; 3,88)	0,015
Placebo	166	13,2 ± 13,0	0,0 ± 10,4	-	

[†] Analyse en ITT+RDO

RDO : patients ayant arrêté prématurément le traitement avant évaluation sous traitement, reconvoqués et évalués pour le critère à 24 semaines (n=19 rivastigmine, n=4 placebo)

^{††} Analyse de covariance avec traitement et pays comme facteurs et ADAS-cog initiale comme covariable - méthode des moindres carrés

Une amélioration d'au moins 4 points à l'ADAS-cog (score 0 à 70) a été observée chez 37% des patients du groupe rivastigmine et chez 29% des patients du groupe placebo.

Dans le sous-groupe des patients ayant une démence modérée (n=131), les variations de scores ADAS-cog ont été de -2,6 (± 9,4) dans le groupe rivastigmine (n=87) et de 1,8 (± 7,2) dans le groupe placebo (n=44). La différence ajustée *versus* placebo a été de 4,73 points.

Dans le sous-groupe des patients présentant des hallucinations visuelles (n=167), les variations de scores ADAS-cog ont été de -1,0 (± 9,2) dans le groupe rivastigmine (n=107) et de 2,1 (± 8,3) dans le groupe placebo (n=60). La différence ajustée *versus* placebo a été de 4,27 points.

L'analyse catégorielle des données de l'ADCS-CGIC (score 1 à 7) a montré un odds ratio pour les patients améliorés (score 1 à 3 : amélioration marquée, modérée ou minimale) de 1,61 (IC 95% 1,07-2,44). L'amélioration a été modérée ou marquée (score 1 ou 2) chez 20% des patients du groupe rivastigmine et chez 14% des patients du groupe placebo.

Les analyses de sensibilité post-hoc attribuant les scores moyens du groupe placebo obtenus en ITT+RDO aux patients non évalués (80 Exelon, 28 placebo) confirment la différence *versus* placebo observée sur les critères d'évaluation ADAS-cog (2,5 points) et ADCS-CGIC dans la population ITT+RDO. Ces analyses peuvent cependant encore surestimer l'effet traitement en attribuant le score moyen du groupe placebo aux patients ayant arrêté le traitement pour intolérance.

Données de tolérance

131 patients ont arrêté prématurément le traitement avant la fin de la période double aveugle :

- 27% (99/362) des patients sous rivastigmine (effet indésirable 17%, retrait de consentement 6%)
- 18% (32/179) des patients sous placebo (effet indésirable 8%).

Parmi les effets indésirables ayant motivé l'arrêt du traitement, les effets gastro-intestinaux ont été les plus fréquents (7,2 % des patients sous rivastigmine vs 2,8% sous placebo) ; l'arrêt du traitement pour nausées a été observé chez 3,6% des patients sous rivastigmine et 0,6% des patients sous placebo. Les troubles du système nerveux concernaient 5,2% des patients sous rivastigmine vs 2,2% sous placebo (1,7% des patients sous rivastigmine ont arrêté le traitement pour tremblements).

Un événement indésirable grave a été rapporté chez 47 patients sous rivastigmine (13%) et 26 patients (14,5%) sous placebo. Onze décès ont été rapportés (rivastigmine 4, placebo 7).

Parmi les événements indésirables les plus fréquents, des manifestations gastro-intestinales de type cholinergique ont été rapportées chez 50,6% des patients sous rivastigmine vs 26,8% sous placebo : nausées (29,0% vs 11,2%), vomissements (16,6% vs 1,7%). Des hallucinations ont été rapportées chez 9,5% des patients sous placebo vs 4,7% sous rivastigmine.

Effets indésirables rapportés avec une fréquence supérieure à 5% sous Exelon

Effets indésirables	Exelon (n=362)	Placebo (n=179)
Nausées	29,0%	11,2%
Vomissements	16,6%	1,7%
Tremblements	10,2%	3,9%
Diarrhée	7,2%	4,5%
Anorexie	6,1%	2,8%
Vertiges	5,8%	1,1%
Aggravation de la maladie ou syndrome parkinsonien	5,5%	1,7%

Les effets indésirables prédéfinis comme pouvant être le reflet d'une aggravation des symptômes parkinsoniens ont été plus fréquents sous rivastigmine (27,3%) que sous placebo (15,6%). Les tremblements ont été rapportés chez 10,2% des patients sous rivastigmine vs 3,9% sous placebo. L'aggravation de la maladie a été rapportée chez 3,3 % des patients sous rivastigmine vs 1,1% sous placebo.

Parmi les effets indésirables possiblement liés au traitement (62,7% des patients sous rivastigmine, 39,7% sous placebo), les effets indésirables gastro-intestinaux ont été les plus fréquents (41,2% vs 15,1%) : nausées (27,1% vs 8,4%), vomissements (14,6% vs 1,7%).

Concernant le système nerveux (23,8% vs 15,6%), les tremblements ont été observés chez 8,6% des patients sous rivastigmine vs 3,4% des patients sous placebo.

Phase d'extension ouverte de 24 semaines de traitement

Après 24 semaines de traitement, 334/433 patients éligibles ont poursuivi l'étude et sont entrés dans la deuxième période de traitement : rivastigmine 3 à 12 mg/j.

La posologie initiale du traitement était de 1,5 mg, deux fois par jour ; cette posologie était augmentée par palier de 3 mg par jour à intervalle d'au moins 4 semaines pendant une période de titration de 16 semaines.

Au cours de cette phase d'extension, 61/334 patients (18%) ont arrêté prématurément le traitement : effets indésirables (30 patients), retrait de consentement (17 patients). Sept patients sont décédés.

Les données de 273 patients ont été analysées. Les variations moyennes des scores de l'ADAS-cog par rapport à l'état initial à 48 semaines ont été de -2 points dans le groupe des patients ayant reçu la rivastigmine pendant 48 semaines (n=162) ; les scores de l'ADAS-cog ont augmenté entre la 24^{ème} et la 48^{ème} semaine, témoins d'une cognition déclinante. La variation moyenne a été de -2,2 points chez les patients ayant reçu la rivastigmine pendant 24 semaines, patients randomisés dans le groupe placebo au cours de la phase double-aveugle (n=94).

Les variations moyennes ADCS-ADL à 48 semaines n'ont pas montré d'amélioration de ce score par rapport à l'état initial : 0,4 point dans le groupe des patients ayant reçu la rivastigmine pendant 48 semaines (n=171) et -0,8 point dans le groupe des patients n'ayant débuté le traitement actif qu'à partir de la 24^{ème} semaine (n=95).

75% des patients ont rapporté au moins un événement indésirable : nausées (19% des patients), vomissements (11%), tremblements (7%). Ces effets indésirables ont été observés plus fréquemment chez les patients nouvellement traités par la rivastigmine, ayant reçu du placebo jusqu'à la 24^{ème} semaine. Une aggravation des symptômes parkinsoniens a été observée chez 18% des patients.

Conclusion

L'étude ENA713B2311 a comparé l'efficacité de la rivastigmine (3 à 12 mg/j) à celle du placebo pendant une période de 24 semaines chez des patients présentant une démence associée à la maladie de Parkinson.

L'analyse des variations moyennes ajustées des scores ADAS-cog (score 0 à 70) observées sous rivastigmine (3 et 12 mg/j) a montré une amélioration modeste des fonctions cognitives *versus* placebo (2,9 points).

Dans le sous-groupe des patients ayant une démence modérée (n=131), la différence ajustée *versus* placebo a été de 4,73 points. Dans le sous-groupe des patients présentant des hallucinations visuelles (n=167), la différence ajustée *versus* placebo a été de 4,27 points.

Validée dans la démence corticale de la maladie d'Alzheimer, l'échelle ADAS-cog est utilisée ici pour évaluer un médicament dans la démence sous-corticale de la maladie de Parkinson. Le diagnostic de démence de la maladie de Parkinson repose sur l'association d'un syndrome dysexécutif sévère et d'une baisse de l'efficacité intellectuelle et mnésique, en l'absence des signes aphasiques, apraxiques ou agnosiques qui caractérisent la maladie d'Alzheimer ; la mise en œuvre de la fonction motrice requise pour répondre à certains items de l'échelle ADAS-cog peut la rendre moins adaptée pour des patients parkinsoniens ayant des perturbations importantes des mouvements.

L'analyse catégorielle des pourcentages de patients améliorés à l'échelle ADCS-CGIC (score 1 à 7) a montré un odds ratio de 1,6 (IC 95% 1,07;2,44) *versus* placebo ; une amélioration modérée ou marquée n'a été observée que chez 20% des patients sous rivastigmine *versus* 14% des patients sous placebo.

L'analyse des variations moyennes ajustées des scores ADCS-ADL (score 0 à 78) a montré une amélioration modeste de ces scores sous rivastigmine *versus* placebo (2,5 points).

L'étude présentée a évalué le bénéfice à court terme d'un traitement par rivastigmine ; elle ne permet pas d'évaluer le bénéfice du traitement au-delà de 24 semaines.

3.1.2 Étude exploratoire

La sévérité du syndrome dysexécutif détermine la sévérité de la démence de la maladie de Parkinson. Ce syndrome peut être évalué par une échelle globale comme l'échelle de Mattis¹ qui comporte cinq sections explorant l'attention, l'initiation, les praxies visuo-constructives, les capacités de raisonnement et la mémoire. Cette échelle d'efficacité cognitive globale, adaptée aux démences sous cortico-frontales, serait plus appropriée au diagnostic et au suivi des démences de la maladie de Parkinson. Le score maximal est de 144 ; un score inférieur à 130 est considéré comme anormal (l'interprétation doit néanmoins tenir compte du niveau culturel du patient).

Dans le cadre de l'étude ENA713B2311, les variations du score de l'échelle de Mattis ont été évaluées chez 28 des patients randomisés (16 patients sous rivastigmine, 12 patients sous placebo). Chez ces patients, l'ancienneté moyenne de la maladie était de 14 à 16 ans, celle du diagnostic de démence d'environ deux ans. Les scores initiaux à l'échelle de Mattis étaient de 111 dans le groupe rivastigmine et de 105 dans le groupe placebo.

A 24 semaines, les variations moyennes par rapport à l'état initial ont différé entre les deux groupes de traitement : 5,79 (± 12,99) sous rivastigmine *versus* -0,42 (± 13,54) sous placebo.

3.2. Données de tolérance

Les données sont issues de l'étude pivot et de sa phase ouverte d'extension réalisées au cours du développement clinique dans l'indication.

362 patients ont été exposés à la rivastigmine (3 à 12 mg/j) au cours de l'étude pivot, double-aveugle *versus* placebo, et 334 patients au cours de la phase d'extension de 24 semaines.

¹ Échelle de Mattis : 5 sous-échelles : attention, initiation verbale et motrice, construction visuo-spatiale, conceptualisation, mémoire verbale et non-verbale. 37 items (score de 0 à 144). Un score élevé indique une atteinte moins sévère. Mattis S (1976), Smith GE (1994).

Au cours de l'étude pivot, les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par rivastigmine ont été de type cholinergique : nausées (29% vs 11% sous placebo), vomissements (17% vs 2%) et tremblements (10% vs 4%).

131 patients ont arrêté prématurément le traitement avant la fin de la période double aveugle : 27% des patients sous rivastigmine ont arrêté le traitement prématurément vs 18% des patients sous placebo. Les effets indésirables ont été le motif d'arrêt de traitement le plus fréquent (17% des patients sous rivastigmine) : nausées pour 3,6% des patients, tremblements pour 1,7% des patients.

Au cours de la phase d'extension de l'étude, des nausées ont été rapportées chez 19% des patients, des vomissements chez 11% des patients, des tremblements chez 7% des patients. Une aggravation des symptômes parkinsoniens a été observée chez 18% des patients.

3.3. Conclusion

Chez les patients ayant une démence légère à modérée associée à la maladie de Parkinson, l'étude ENA713B2311 a montré à court terme (24 semaines) une amélioration modeste des fonctions cognitives mesurées à l'aide du score ADAS-cog (2,9 points par rapport au placebo sur une échelle à 70 points) ; une amélioration d'au moins 4 points à l'ADAS-cog a été observée chez 37% des patients du groupe rivastigmine et chez 29% des patients du groupe placebo.

Les variations des scores de l'ADCS-CGIC, impression globale de changement évalué par l'investigateur n'ont montré d'amélioration modérée ou marquée que chez 20% des patients sous rivastigmine *versus* 14% sous placebo. Une amélioration modeste a été observée sur les scores évaluant l'activité de la vie quotidienne (2,5 points par rapport au placebo sur une échelle à 78 points).

L'analyse des événements indésirables observés chez les patients sous rivastigmine a montré des effets indésirables de type cholinergique. Les effets gastro-intestinaux ont été les plus fréquents : nausées (29% vs 11%), vomissements (17% vs 2%).

Comme les autres cholinomimétiques, la rivastigmine peut exacerber ou induire des symptômes extra-pyramidaux. 10% des patients traités par la rivastigmine ont présenté une aggravation motrice à type de tremblements *versus* 4% sous placebo.

La prescription de rivastigmine à des patients âgés, souvent polymédicamentés, notamment par des agents cardiotropes et psychotropes, doit faire évoquer les risques inhérents aux interactions médicamenteuses.

La Commission constate l'absence de données d'efficacité comparatives pour des durées de traitement supérieures à 6 mois.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La maladie de Parkinson associe tremblements au repos, rigidité, bradykinésie ou akinésie et perte des réflexes posturaux. Au cours de l'évolution, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-douloureuses et des troubles mentaux viennent s'associer à ces troubles moteurs.

La maladie de Parkinson s'installe habituellement de façon insidieuse. Elle évolue sur un mode lentement progressif et se caractérise par une évolution vers une situation de handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Elle engage le pronostic vital.

La démence sous-corticale de la maladie de Parkinson vient accroître les difficultés rencontrées par les auxiliaires de soins, majorer la dépendance dans les soins quotidiens, réduire la qualité de vie du patient et augmenter la mortalité.

Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité à court terme (24 semaines) est modeste. Le rapport efficacité/effets indésirables à plus long terme reste à déterminer.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à cette spécialité.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par les formes légères à modérément sévères de la démence associée à la maladie de Parkinson idiopathique est modéré.

L'amélioration de la prise en charge globale des patients parkinsoniens constitue un besoin de santé publique (priorité du GTNDO).

Au vu des données disponibles à 24 semaines, l'impact attendu pour Exelon sur la morbidité et la qualité de vie n'est pas quantifiable. Les données sont insuffisantes pour apprécier l'impact d'un traitement à plus long terme dans cette affection chronique. Le maintien du traitement par Exelon est conditionné à la réévaluation régulière du bénéfice clinique par le praticien. La question des critères sur lesquels sera effectuée cette réévaluation en pratique peut se poser.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour Exelon dans cette indication.

Le Service Médical Rendu par cette spécialité dans l'indication est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu du bénéfice observé modeste et du risque de survenue d'effets indésirables non négligeables, Exelon apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients atteints de forme légère à modérément sévère de démence associée à la maladie de Parkinson idiopathique. La Commission note que les patients ayant des hallucinations visuelles pourraient plus particulièrement bénéficier de la rivastigmine.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La démence parkinsonienne est l'expression d'un syndrome sous-cortico-frontal sévère.

La prise en charge des troubles cognitifs sévères nécessite la recherche et la suppression de facteurs iatrogéniques :

- l'ajustement des posologies de médicaments dopaminergiques est un recours habituel dans la prise en charge des troubles cognitifs sévères de la maladie de Parkinson ;
- la prise de médicaments à propriétés anticholinergiques (antispasmodiques, bronchodilatateurs, antitussifs, antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H1, antiarythmiques, neuroleptiques, antiémétiques...), très largement prescrits chez le sujet âgé, peut avoir des effets centraux indésirables, notamment sur les capacités mnésiques et les capacités attentionnelles.

La survenue récente et inhabituelle d'hallucinations doit faire rechercher de principe une cause médicamenteuse. On peut être amené à utiliser un médicament neuroleptique de type clozapine devant l'apparition de ces troubles.

La prise en charge des troubles cognitifs sévères requiert des traitements non médicamenteux, tels que le soutien actif du patient et de son entourage, et des thérapies spécifiques visant à optimiser l'orientation dans la réalité afin d'améliorer les fonctions cognitives et le comportement du patient.

La rivastigmine est un anticholinestérasique indiqué dans les formes légères à modérément sévères de la démence associée à la maladie de Parkinson idiopathique.

Le bénéfice clinique de la rivastigmine doit être évalué 3 mois après l'instauration d'un traitement bien toléré. Seule une réévaluation clinique du rapport bénéfice/risque du médicament, effectuée à intervalles réguliers, justifiera le maintien du traitement.

4.4. Population cible

Une détérioration intellectuelle globale peut survenir au cours de la maladie de Parkinson et un véritable tableau démentiel, répondant aux critères de démence DSM (DSM-III-R ou IV), a été observé chez 17,6% des 60 malades atteints de maladie de Parkinson de la cohorte Paquid, vaste échantillon représentatif de la population âgée de plus de 65 ansⁱ. Brown et Marsdenⁱⁱ avaient rapporté des prévalences de 15 à 20%. Plus récemment, Aarslandⁱⁱⁱ a indiqué, dans une revue de la littérature, une prévalence un peu plus élevée, de l'ordre de 25 à 30%, tout en soulignant les grandes variations d'une étude à l'autre.

Le nombre de patients ayant une maladie de Parkinson en France est estimé entre 110 000 et 145 000. L'extrapolation de ces données à la population française permet d'estimer la population cible d'Exelon dans l'extension d'indication entre 14 000 et 30 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication "Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients avec une maladie de Parkinson idiopathique" et aux posologies de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 35%

ⁱ Tison F. et al. Dementia in Parkinson's disease : a population-based study in ambulatory and institutionalized individuals. *Neurology* 1995;45:705-8.

ⁱⁱ Brown et Marsden. How common is dementia in Parkinson's disease ? *Lancet* 1984;2:1262-5.

ⁱⁱⁱ Aarsland D. et col. A systematic review of prevalence studies in dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders* 2005;20:1255-63.