

Médicament émergent

GALANTAMINE



**Dénomination
générique
(commerciale) :** Galantamine (Reminyl®)

Fabricant : Janssen-Ortho Inc. (Toronto, Ontario)

Indication : Le traitement des symptômes de la démence légère à moyenne de type Alzheimer.

État actuel : Le 1^{er} août 2001, la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada a approuvé le recours à la galantamine pour le traitement de la maladie d'Alzheimer légère à moyenne. La galantamine a été approuvée par la FDA en février 2001 et est disponible sur le marché américain depuis le début mai de la même année.

Description : La galantamine est un inhibiteur compétitif, réversible et sélectif de l'acétylcholinestérase. Les études cliniques qui ont porté sur la maladie d'Alzheimer (MA) ont eu recours à des doses de 8, 16, 24 et 32 mg administrées quotidiennement en deux doses fractionnées. La galantamine est disponible aux É.-U. sous forme de comprimés de 4, 8 et 12 mg. On recommande une dose de départ de 8 mg par jour, administrée en deux doses fractionnées et pendant au moins quatre semaines, qui passera par la suite à 16 mg par jour. Après quatre autres semaines, la dose quotidienne peut être augmentée à 24 mg au besoin. Une lente progression de la dose améliore la tolérance.

Traitements existants : À l'heure actuelle, les médicaments qui sont approuvés au Canada pour le traitement des symptômes des patients atteints de démence légère à moyenne de type Alzheimer comptent le chlorhydrate de donépézil (Aricept® de Pfizer) et le tartrate de rivastigmine (Exelon® de Novartis Pharmaceuticals), des inhibiteurs de la cholinestérase. L'utilisation du métrifonate (ProMem^{MC} de Bayer), autre inhibiteur de la cholinestérase, n'a pas encore été approuvée au Canada.

Coût : On ne dispose pas encore d'information sur le prix du médicament au Canada.

Données probantes : Des études bien conçues et de grande envergure qui duraient de trois à six mois et qui ont été réalisées auprès de patients atteints d'une MA légère à moyenne ont évalué l'innocuité et l'efficacité de la galantamine. Dans le cadre de ces études, la perte progressive de la fonction cognitive, symptôme qui définit la MA, constituait le principal résultat. La plupart de ces études ont également examiné le fonctionnement global. Ces paramètres ont été mesurés à l'aide d'instruments reconnus par la FDA (p. ex., la sous-échelle cognitive de l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-cog) et l'échelle fonctionnelle globale *Clinician Interview-Based Impression of Change* (CIBIC-plus)) dans presque toutes les études. D'autres instruments, dont l'inventaire



GALANTAMINE

Données probantes (cont.) :

neuropsychiatrique (NIP), l'évaluation de l'invalidité dans la démence (DAD), l'inventaire des activités quotidiennes (ADCS-ADL) et l'échelle de détérioration progressive (PDS), ont servi à évaluer les résultats secondaires.

Lorsqu'un traitement est comparé avec un placebo, la FDA considère un gain de ≥ 4 points aux résultats de l'ADAS-cog comme significatif sur le plan clinique. En règle générale, de tels gains ont été observés suite à l'administration d'un traitement de trois à six mois faisant appel à de 16 à 32 mg de galantamine par jour. Lorsque des doses de 24 à 36 mg par jour étaient administrées pendant trois mois, on a observé parmi les résultats globaux des différences significatives statistiquement en faveur du traitement. Après six mois, il n'a pas été démontré que l'administration d'une dose de 8 mg par jour produisait un effet significatif sur le plan statistique. Une étude à laquelle ont pris part 386 patients a démontré que la galantamine (24 à 32 mg/jour) entraînait une amélioration importante des activités quotidiennes que révélait une différence médicament-placebo dans le changement moyen observé en fonction des résultats de base de l'évaluation DAD. Les résultats de l'analyse du projet thérapeutique, qui appuyaient le traitement à 32 mg de galantamine par jour, étaient moins significatifs.

Effets indésirables :

À ce jour, aucune étude n'a comparé directement la galantamine avec le donépézil ou la rivastigmine.

La galantamine est généralement bien tolérée, et son profil d'innocuité est analogue à celui des autres inhibiteurs de la cholinestérase. Les effets indésirables qui se sont produits le plus fréquemment suite à l'administration de galantamine à des doses de 16 ou 24 mg par jour étaient les tremblements, l'anorexie, le vomissement, la nausée, la perte de poids, la céphalée, la douleur abdominale, la diarrhée et les étourdissements. Une étude a signalé que le traitement à la galantamine a causé l'apparition beaucoup plus fréquente d'agitation chez les patients (p. ex., chez 15, 10 et 8,1 % des patients ayant reçu respectivement un traitement à 8, 16 et 24 mg de galantamine, par rapport à 9,4 % des patients ayant reçu un placebo).

La galantamine peut nuire à l'activité des anticholinergiques. Lorsque des inhibiteurs de la cholinestérase sont administrés en même temps que du suxaméthonium, d'autres inhibiteurs de la cholinestérase, des agents bloquants neuromusculaires semblables, ou encore des agonistes cholinergiques comme le bétanéchol, une synergie est attendue. L'administration simultanée de cimétidine ou de kétoconazole, des inhibiteurs des enzymes hépatiques CYP3A4 et CYP2D6, a augmenté pour la peine la surface sous la courbe de la galantamine. Le paroxétine, un inhibiteur puissant de l'enzyme CYP2D6, a augmenté d'approximativement 40 % la biodisponibilité orale de la galantamine.



GALANTAMINE

Conclusions : Au Canada, la galantamine sera le troisième agent anticholinestérasique approuvé pour le traitement des symptômes dont souffrent les patients atteints de démence légère à moyenne de type Alzheimer. Le médicament s'ajoutera aux traitements existants, le donépézil (Aricept^{MC}) et la rivastigmine (Exelon[®]). Ces agents n'ont pas d'incidence sur le processus de dégénération progressive et sous-jacente, et ils ne sont pas efficaces chez la majorité des patients pour qui on a posé un diagnostic de MA. L'administration de galantamine dans des doses quotidiennes supérieures à 16 mg peut entraîner une amélioration modeste des symptômes qui est associée à la stabilisation de l'affection pendant au moins six mois. On prévoit que cette réponse au traitement diminuera tandis que l'affection progressera. Comparativement au placebo, la galantamine avait une incidence positive sur les résultats des évaluations des fonctions cognitive et globale et des activités quotidiennes.

La galantamine se présente donc comme un choix de plus pour le traitement de première intention de la MA, mais il faudra que soient réalisées d'autres études sur le sujet et une comparaison directe des trois agents avant qu'on ne puisse formuler des recommandations quant au médicament à privilégier.

Références : Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001, Oxford: Update Software

Sramek JJ, Frackiewicz EJ, Cutler NR. Review of the acetylcholinesterase inhibitor galantamine. *Exp Opin Invest Drugs* 2000;9(10):2393-402.

Scott LJ, Goa KL. Galantamine, a review of its use in Alzheimer's Disease. *Drugs* 2000;60(5):1095-1122.

Personal communications with Medical Information, Janssen-Ortho, North York, ON. May 22, 2001.

Le contenu du présent bulletin est à jour au juillet 2001.

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

ISSN 1496-9521 (enligne)