

LES SYNTHÈSES DE LA TRANSPARENCE

La réévaluation des médicaments anti-Alzheimer

- **Compte tenu de la gravité de la maladie d'Alzheimer, de l'enjeu de santé publique qu'elle représente et des débats suscités par des rapports publiés à l'étranger, la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé a décidé de réévaluer en 2007 les quatre médicaments indiqués (et remboursés) dans le traitement de la maladie d'Alzheimer : donépézil (Aricept®), galantamine (Reminyl® et Reminyl® LP), rivastigmine (Exelon®) et mémantine (Ebixa®)**

	Stade	Léger	Modéré	Modérément sévère	Sévère
Médicaments					
donépézil (Aricept®)*		●	●	●	
galantamine (Reminyl® et Reminyl® LP)*		●	●	●	
rivastigmine (Exelon®)*		●	●	●	
mémantine (Ebixa®)			●	●	●

* médicaments anticholinestérasiques

- **L'objectif était de fournir aux praticiens une évaluation synthétique et scientifiquement fiable du bénéfice clinique que les patients retirent de ces médicaments.** Cette évaluation a été effectuée en fonction des données les plus récentes et des connaissances acquises. Elle a concerné l'effet sur les troubles de la cognition et du comportement, la traduction de ces effets dans les activités de la vie quotidienne et leur impact sur la qualité de vie, la perte d'autonomie et le maintien à domicile (institutionnalisation retardée). Ces résultats ont été envisagés tant du point de vue du patient que des soignants et des aidants.

MÉTHODE DE TRAVAIL ET DONNÉES PRISES EN COMPTE

■ Méthode de travail

- ▶ Une recherche bibliographique, réalisée par le service de documentation de la HAS, a été effectuée.

Les données cliniques de plus haut niveau de preuve disponibles ont été recherchées, c'est à dire les résultats issus d'études cliniques randomisées en double aveugle. Les méta-analyses de ces études ont été recherchées et utilisées systématiquement.

Les données cliniques présentées par les laboratoires pharmaceutiques exploitant ces médicaments ont été prises en compte.

- ▶ La Commission a fait appel pour éclairer ses travaux à un groupe de 14 experts ad-hoc composé de médecins de différentes spécialités : généralistes, neurologues, gériatres, psychiatres, pharmacologues, épidémiologistes et un médecin biostatisticien spécialiste des méta-analyses.

■ Données prises en compte pour l'analyse de l'efficacité et de la tolérance

- ▶ De nombreuses études cliniques ont été réalisées avec les anti-cholinestérasiques. La documentation de l'efficacité clinique (quantité d'effet) a conduit à utiliser, après analyse critique, les méta-analyses des études de plus haut niveau de preuve, dont celles de la Cochrane Collaboration, publiées en 2005 et 2006.

Actuellement, l'ensemble du domaine (anticholinestérasiques et mémantine) est couvert par cinq méta-analyses Cochrane :

1. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (Birks J).
2. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease (Birks J, Harvey RJ).
3. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (Loy C, Schneider L).
4. Rivastigmine for Alzheimer's disease (Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M).
5. Memantine for dementia (McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N).

- ▶ Des données complémentaires ont été également prises en compte, notamment dans le cadre de la première évaluation de la mémantine en vue de son remboursement dans le traitement des formes modérées de la maladie (extension d'indication octroyée en 2005).

RÉSULTATS DE L'ANALYSE DES DONNÉES

- **Sur les médicaments dits anticholinestérasiques, le donépézil (Aricept®), la galantamine (Reminyl® et Reminyl® LP) et la rivastigmine (Exelon®), indiqués dans le traitement des formes légères à modérément sévères¹ (réévaluation).**

- ▶ Les études disponibles sont de relativement bonne qualité méthodologique. Cependant, elles comportent des pourcentages importants de sorties d'étude, de l'ordre de 20 à 30 %. Ces sorties d'étude réduisent la pertinence des résultats. La durée des 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 éventuel effet à long terme n'a donc pas été établie, alors que ces médicaments sont *a priori* prescrits de manière prolongée, plusieurs mois à plusieurs années et que le risque d'arrêt de traitement est élevé.

Dans la majorité des études, l'évaluation de l'efficacité a porté sur des critères intermédiaires, représentés par l'évolution de scores sur différentes échelles. Le grand nombre d'échelles utilisées rend difficile l'interprétation globale des résultats. De plus, ces échelles posent des problèmes méthodologiques, de mise en œuvre pratique et de pertinence clinique.

1. La rivastigmine est également indiquée dans le traitement des formes légères à modérément sévères de démence chez les patients avec une maladie de Parkinson idiopathique.

- ▶ D'une manière générale, **une efficacité a été mise en évidence dans les domaines de la cognition et de l'impression clinique globale**. Cette efficacité s'accompagne d'un retentissement sur les activités de la vie quotidiennes (données plus limitées) et d'un effet possible mais mal établi sur les troubles du comportement.
 - **L'efficacité de ces médicaments apparaît dose-dépendante**. Seul le donépézil a démontré une efficacité à la posologie minimale recommandée par l'AMM (5 mg/j).
 - **La taille des effets observés est 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 (qui varie entre 0 et 30), entre 0,3 et 1 point de NPI (qui varie entre 0 et 144) et, chez les patients les plus sévères, entre 4 et 5 points d'ADCS-ADL-sev (qui varie entre 0 et 54 pour l'échelle à 19 items adaptée aux formes sévères).
- ▶ En raison des limites de ces échelles et de la taille modeste des effets observés, **le bénéfice clinique apporté aux patients par ces médicaments apparaît très difficile à préciser**. La seule étude ayant utilisé comme critère principal d'efficacité un critère clinique (étude AD 2000) ne permet pas de conclure.
 - D'une manière générale, **aucune donnée clinique fiable ne permet de hiérarchiser les médicaments anticholinestérasiques entre eux**.
 Une seule comparaison directe (Bullock et al., 2005) s'avère 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, qui n'a pas montré de supériorité d'efficacité d'un des deux médicaments, ne doit pas être interprétée comme montrant une équivalence d'efficacité des deux produits.
 La comparaison des résultats des méta-analyses serait méthodologiquement hasardeuse.
- ▶ **Le profil de tolérance des anticholinestérasiques est en général bon et globalement similaire**.
 Les troubles digestifs constituent l'effet indésirable le plus fréquent de ces médicaments et peuvent entraîner un arrêt du traitement. Avec le donépézil, ces troubles ont été moins nombreux sous 5 mg/j que sous 10 mg/j, alors qu'une efficacité a été démontrée dès 5 mg/j.

■ **Sur la mémantine (Ebixa®) dans les formes modérément sévères à sévères (réévaluation)**

- ▶ Chez les patients ayant une forme modérément sévère (MMSE < 14) à sévère (MMSE < 10) de la maladie d'Alzheimer, après 24 à 28 semaines de traitement, des effets statistiquement significatifs en faveur de la mémantine à la posologie de 20 mg/j ont été mis en évidence dans plusieurs domaines (cognition et retentissement sur les activités de la vie quotidienne notamment) par rapport au placebo. De plus, la fréquence de survenue de nouveaux épisodes d'agitation a été plus faible chez les patients traités par mémantine que chez ceux sous placebo ; mais aucune différence n'a été notée chez les patients déjà agités.
 La quantité d'effet observée par rapport au placebo est apparue faible à modeste selon les méta-analyses.
 La mémantine a été bien tolérée.
- ▶ En l'absence d'étude comparative, **il n'est pas possible de situer l'apport de la mémantine par comparaison aux médicaments anticholinestérasiques au stade modérément sévère**.
- ▶ Il est possible que, chez certains patients, **l'association de la mémantine au donépézil** entraîne un effet supérieur à celui du donépézil seul. La taille de l'effet supplémentaire serait faible. Cette option thérapeutique (non validée par l'AMM des deux médicaments), repose sur les résultats d'une seule étude clinique. Aucun bénéfice n'a été retiré par les patients inclus à un stade de sévérité moindre dans une autre étude comparative versus placebo (étude MD-12).
- ▶ La mémantine est **le seul médicament indiqué au stade sévère** de la maladie.

■ Sur la mémantine (Ebixa®) dans les formes modérées (extension d'indication)

- ▶ L'efficacité et la tolérance de la mémantine dans les formes modérées ont été évaluées dans trois études cliniques randomisées contre placebo, deux réalisées en monothérapie et une en association au donépézil. L'évaluation a porté sur une période de traitement ne dépassant pas 6 mois.
La mémantine a été plus efficace que le placebo sur la cognition et à l'impression clinique globale dans une seule de ces études. Dans la méta-analyse Cochrane, cet effet est qualifié de « marginal » sur l'évolution des troubles cognitifs et à l'évaluation globale. Aucun impact sur le comportement des patients et l'évaluation fonctionnelle de leurs activités dans la vie quotidienne n'a été observé.
- ▶ L'efficacité de la mémantine paraît du même ordre de grandeur que celle des médicaments anticholinestérasiques dans cette indication. La réalisation d'une étude clinique comparant l'efficacité et les effets indésirables de la mémantine à celles d'un médicament anticholinestérasique (donépézil, galantamine, rivastigmine) aurait été possible, éthique et utile (cf. discussion scientifique du rapport de l'EMA). D'autant que l'intérêt d'associer la mémantine à un inhibiteur de l'acétylcholinestérase n'a pas été établi à ce stade de sévérité de la maladie, au vu des résultats de l'étude MD-12.
- ▶ Selon les conclusions de plusieurs rapports récents (SIGN 2006, NICE 2006 et méta-analyses de la Cochrane 2006), la prescription de la mémantine chez les patients à ce stade de sévérité de la maladie (en dehors de protocoles de recherche) n'est pas préconisée.

■ Conditions actuelles de prescription des médicaments anti-Alzheimer

- ▶ Les données portant sur l'utilisation des traitements de la maladie d'Alzheimer sont parcellaires, hétérogènes et de qualité méthodologique le plus souvent discutable.
- ▶ Moins d'un tiers des 860 000 sujets atteints seraient traités en France. Néanmoins, il semble que la France présente, parmi les pays développés, la plus forte proportion de sujets traités par anticholinestérasiques parmi les sujets atteints de maladie d'Alzheimer.
- ▶ À l'heure actuelle, seuls les gériatres, neurologues et psychiatres ainsi que les généralistes capacitaires en gériatrie ont le droit de faire une primo-prescription. Les médecins généralistes sont habilités à renouveler la prescription pendant un an ; au terme de cette période, un spécialiste doit réévaluer son bien-fondé.
- ▶ Les modalités de prescription (critères de score MMSE à la mise sous traitement, augmentation progressive des doses au début du traitement, respect des doses maximales) semblent conformes aux recommandations officielles.
Les indications de l'AMM sont globalement respectées : les traitements sont prescrits dans 78,7 % des cas contre une maladie d'Alzheimer. Dans 10% à 20% des cas cependant, ces traitements sont prescrits contre une démence autre que la maladie d'Alzheimer. Dans 10 à 20% des cas (étude THALES), la prescription d'un anti-cholinestérasique est associée à une prescription de mémantine. Les données ne permettent pas de départager les « vraies » bithérapies des bithérapies provisoires lors d'un changement de thérapeutique.
En effet, devant un épuisement thérapeutique de l'anti-cholinestérasique, une partie des prescripteurs privilégient la bithérapie, alors que d'autres proposent une substitution par la mémantine, avec ou sans chevauchement.
- ▶ Les co-prescriptions sont fréquentes. Dans 30 à 40% des cas, les patients sous anti-Alzheimer reçoivent un antidépresseur, le plus souvent un inhibiteur de la recapture de la sérotonine. Dans 10 à 20% des cas, les patients sous anti-Alzheimer reçoivent aussi un neuroleptique. Ces co-prescriptions semblent le plus souvent le fait des médecins généralistes.
On ne dispose encore que de peu de données sur l'influence des anti-Alzheimer sur la consommation des psychotropes, qui reste à évaluer.

PLACE DES MÉDICAMENTS ANTI-ALZHEIMER DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

- **Les médicaments anti-Alzheimer actuels** (donépézil, galantamine, rivastigmine et mémantine) **constituent un des éléments de l'élaboration et de la mise en œuvre d'une prise en charge médicale, mais aussi psychologique et sociale du patient et de son entourage**
 - ▶ Ces médicaments ont démontré un effet sur certains symptômes cognitifs et non cognitifs de la maladie d'Alzheimer à court terme (6 mois dans la majorité des études). Cependant, leur capacité à ralentir la progression de la maladie, d'une part, à réduire ou à limiter la prescription des psychotropes (notamment des neuroleptiques), d'autre part, n'est pas établie. Dans les études cliniques, environ un tiers des patients tirent un bénéfice du traitement par un anti-cholinestérasique ou par la mémantine. Mais la définition de la réponse thérapeutique n'est pas consensuelle.
- **L'utilisation de ces médicaments est aujourd'hui largement empirique. Peu d'études cliniques ont comparé différentes stratégies thérapeutiques**
 - ▶ L'intérêt de l'association de la mémantine à un anti-cholinestérasique (bithérapie) **n'est pas formellement démontré**. Seule l'association de la mémantine à 10 mg/j de donépézil a été évaluée (dans une seule étude, dont la transposabilité est discutable). Enfin, chez des patients à un stade léger (mémantine hors AMM) ou à un stade modéré, cette association ne s'est pas révélée plus efficace qu'une monothérapie par donépézil.
 - ▶ La question de l'arrêt des médicaments ne fait pas l'objet d'un consensus. Selon certains experts, un arrêt définitif est à envisager en cas d'intolérance ou chez les patients ayant atteint un stade très sévère de la maladie d'Alzheimer. Les modalités de l'arrêt sont elles aussi discutées.
 - ▶ La prescription de psychotropes (antidépresseurs ou antipsychotiques) pour le traitement des troubles de l'humeur et du comportement se justifie chez certains patients. On ignore cependant ce que devient l'efficacité des médicaments anti-Alzheimer lors de l'administration de ces psychotropes.
- **La prescription de médicaments n'est qu'un des éléments de la stratégie de prise en charge des patients**
 - ▶ Dans le domaine cognitif, des interventions non médicamenteuses : ateliers mémoire, ergothérapie, art-thérapie... sont utiles au patient. Elles stimulent les capacités qui lui restent en vue d'améliorer sa qualité de vie.
- **Le rôle des « aidants familiaux » est essentiel**
 - ▶ Soixante pour cent des personnes atteintes sont actuellement à la charge des familles. Les « aidants familiaux » contribuent notamment au soulagement et au réconfort des patients et à leur maintien dans leur cadre de vie habituel. Ils peuvent aussi participer à l'évaluation de l'effet des médicaments.
- **La consultation de prescription des anti-Alzheimer doit être l'occasion privilégiée de coordonner les interventions de l'ensemble des acteurs médicaux, para-médicaux et sociaux pour une prise en charge globale du patient et le soutien de ses « aidants familiaux ». Ainsi peut s'exprimer, en plus de leur efficacité intrinsèque, le rôle structurant des médicaments anti-Alzheimer.**

■ **Appréciation du Service Médical Rendu**

- ▶ Le **service médical rendu par un médicament (SMR)** correspond à son intérêt clinique en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence de la HAS évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.
- ▶ Compte tenu de la gravité de la maladie d'Alzheimer et du possible rôle structurant du médicament dans la prise en charge globale de cette maladie, la Commission de la Transparence considère, malgré un rapport efficacité/effets indésirables modeste, que **le service médical rendu** :
 - par les médicaments anticholinestérasiques (donépézil, galantamine, rivastigmine) aux stades léger, modéré et modérément sévère de la maladie d'Alzheimer ;
 - par la mémantine aux stades modéré, modérément sévère et sévère ; **reste important.**

■ **Appréciation de l'Amélioration du Service Médical Rendu**

- ▶ L'**amélioration du service médical rendu (ASMR)** correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».
- ▶ En 1998, la tacrine (évaluée l'année précédente) a constitué la référence pour l'attribution d'une ASMR au donépézil puis à la rivastigmine. La galantamine et la mémantine ont été évaluées plus de trois ans plus tard. En 2007, la tacrine n'est plus commercialisée. **Les données cliniques disponibles et l'expérience en vie réelle acquise avec les quatre médicaments réévalués ne permettent pas de les différencier en termes d'efficacité ni de tolérance dans leurs différentes indications.** C'est pourquoi la Commission considère que **le progrès thérapeutique représenté par les médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ne peut plus être défini que dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie.**
- ▶ Selon les données cliniques disponibles et les avis d'experts sur l'expérience en vie réelle, **l'amélioration du service médical rendu** :
 - par les médicaments anticholinestérasiques (donépézil, galantamine, rivastigmine) aux stades léger, modéré et modérément sévère de la maladie d'Alzheimer ;
 - par la mémantine aux stades modéré, modérément sévère et sévère ; **est mineure (ASMR IV) dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie.**