HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ANNEXE

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Rapport d'évaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'ALZHEIMER

Ce rapport d'évaluation est une vision synthétique du travail de réévaluation.
Il est complété des avis par spécialités.

SOMMAIRE

01 Informations administratives et réglementaires 4
02 Contexte et objet de la reevaluation 6
02.1 Historique et contexte de la réévaluation 6
02.2 Rappel des précédentes évaluations 7
02.3 Informations sur le médicament au niveau international 9
03 Besoin thérapeutique 10
04 Comparateurs cliniquement pertinents 11
04.1 Médicaments 11
04.2 Autres technologies de santé 11
05 Recherche documentaire 13
05.1 Données déposées par les laboratoires pharmaceutiques 13
05.2 Sources des données identifiées dans la littérature 13
05.3 Stratégie et résultats de la recherche documentaire 13
06 Données cliniques d'efficacité 14
06.1 Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer 14
6.1.1 Données nouvelles pour le donépézil (ARICEPT) 15
6.1.2 Données nouvelles pour la galantamine (REMINYL) 18
6.1.3 Données nouvelles pour la rivastigmine (EXELON) 18
6.1.4 Données nouvelles pour la mémantine (EBIXA) 19
6.1.5 Données nouvelles pour l'association IAChE + mémantine 21
06.2 Traitement symptomatique d'une démence associée à la maladie de Parkinson (rivastigmine par voie orale) 22
06.3 Autres données 22
07 Données cliniques de tolérance 23
07.1 Dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (IAChE et mémantine) 23
7.1.1 Donépézil (ARICEPT) 23
7.1.2 Galantamine (REMINYL, REMINYL LP) 27
7.1.3 Rivastigmine (EXELON) 28
7.1.4 Mémantine (EBIXA) 32
7.1.5 Autre données de tolérance 32
07.2 Dans le traitement d'une démence associée à la maladie de Parkinson (rivastigmine par voie orale) 34
08 données pharmaco-épidémiologiques 35
08.1 Actualisation des données d'utilisation 35
08.2 Nouvelles études observationnelles 39
8.2.1 Donépézil (ARICEPT) 39
8.2.2 Galantamine (REMINYL) 39
8.2.3 Rivastigmine (EXELON) 41
8.2.4 Mémantine (EBIXA) 43

09 Autres données 46
09.1 Appréciation globale de l’effet des quatre médicaments 46
09.2 Extrapolation des résultats des essais cliniques en vie réelle 46
010 Résumé & discussion 47
011 Place dans la stratégie thérapeutique 48

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

ARICEPT

AMM initiale	Dates initiales (reconnaissance mutuelle) : - 03/09/1997 (cp pelliculé) - 22/02/2006 (cp orodispersible)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicaments soumis à prescription médicale restreinte : - Médicaments soumis à une surveillance particulière pendant le traitement - Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie.
Classification ATC	2016 N Système nerveux N06 Psychoanaleptiques N06D Médicaments contre la démence N06DA Anticholinestérasiques N06DA02 donépézil

EXELON

AMM	Dates initiales (procédure centralisée) : 12/05/1998 : EXELON 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg, gélule (B/56) 02/06/1999 : EXELON 2 mg/ml, solution buvable (flacon de 50 ml) 17/09/2007 : EXELON 4,6 mg/24h et 9,5 mg/24h, dispositif transdermique (B/30)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicaments soumis à prescription médicale restreinte : - Médicaments soumis à une surveillance particulière pendant le traitement - Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie.
Classification ATC	2016 N Système nerveux N06 Psychoanaleptiques N06D Médicaments contre la démence N06DA Anticholinestérasiques N06DA03 rivastigmine

REMINYL

AMM	Dates initiales (procédure européenne par reconnaissance mutuelle) : - 06/11/2000 (REMINYL) - 07/01/2005 (REMINYL LP).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicaments soumis à prescription médicale restreinte : - Médicaments soumis à une surveillance particulière pendant le traitement - Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie.
Classification ATC	2016 N Système nerveux N06 Psychoanaleptiques N06D Médicaments contre la démence N06DA Anticholinestérasiques N06DA04 galantamine

EBIXA

AMM	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 15/05/2002.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicaments soumis à prescription médicale restreinte : - Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement - Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie.
Classification ATC	2016 N Système nerveux N06 Psychoanaleptiques N06D Médicaments de la démence N06DX Autres antidémentiels N06DX01 mémantine

01 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

01.1 Historique et contexte de la réévaluation

La Commission de la transparence a réévalué les médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer en 2007 (SMR important et ASMR mineure de niveau IV), puis en 2011 (SMR faible et absence d'ASMR) dans la prise en charge des malades.

Elle s'est autosaisie selon l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale dans le cadre d'une réévaluation pour rendre un nouvel avis sur le service médical rendu de ces spécialités dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, en monothérapie ou en association.

Cette évaluation se fonde sur les données récentes de la littérature et les dossiers déposés par les industriels concernés. La réévaluation concerne notamment :
- l'appréciation de la pertinence clinique des effets mis en évidence dans les études sur les symptômes cognitifs et psycho-comportementaux de la maladie, le retentissement pour le patient dans ses activités de la vie quotidienne, l'impact sur la qualité de vie des patients et des aidants, l'entrée en institution, la mortalité. En 2007 puis en 2011, la pertinence des effets, évaluable essentiellement sur les symptômes cognitifs, avait été jugé au mieux modeste et discutable.
- l'intérêt de santé publique rendu par ces médicaments depuis leur commercialisation. En 2011, la Commission avait estimé que la transposabilité des résultats des données cliniques en vie réelle n'était pas assurée et que leur impact sur la santé publique restait à démontrer.
- le profil de tolérance des médicaments (gravité, fréquence des effets déjà connus, nouveaux effets indésirables),
- leur place dans la stratégie thérapeutique,
- les conditions d'utilisation : usage en conformité avec l'AMM (indication, posologie) co-prescriptions et suivi des prescriptions. Devant l'absence de preuve solide démontrant l'utilité de la poursuite de ces médicaments au long cours et les risques d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses qui augmentent avec la durée d'exposition, la Commission avait proposé que, en concertation avec le patient si possible et l'aidant :

  - l'opportunité de la prescription soit réévaluée après les premiers 6 mois de traitement afin de vérifier que le médicament a été efficace (objectivation d'une stabilisation voire d'un ralentissement du déclin cognitif par exemple) ou qu'il n'a pas altéré la qualité de vie du patient. La poursuite du médicament chez les patients « répondeurs » ou la substitution d'un médicament par un autre est alors envisageable.
  - la poursuite du traitement au-delà de 1 an soit décidée en concertation avec l'aidant et le patient si possible, à la suite d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant médecin traitant, gériatre et neurologue ou psychiatre, en relation avec le réseau de soins prenant en charge le patient, et dans la mesure où l'efficacité à 1 an a été maintenue.

C'est pourquoi, la Commission a demandé aux laboratoires de lui fournir les données susceptibles de répondre aux interrogations et questions soulevées lors des réexamens précédents : maintien de l'effet au-delà de 1 an, pertinence clinique des effets et impact sur le parcours des patients, données de pharmacovigilance, respect des modalités de prescription et d'utilisation telles que définies par la Commission en 2011.

Les dimensions éthique, sociale, psychologique et médico-économique de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer n'entrent pas, en revanche, dans le champ de cette réévaluation.

01.2 Rappel des précédentes évaluations

- **EBIXA (Alzheimer) :**

Date de l'avis (motif de la demande)	19 octobre 2011
Indication	«Traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. »
SMR (libellé)	Dans l'impossibilité d'identifier, a priori, les patients répondeurs et dans le souci de ne pas priver certains patients de l'éventuel bénéfice clinique faible observé à court terme avec les médicaments du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, le service médical rendu de EBIXA doit être considéré comme faible.
ASMR (libellé)	La Commission de la transparence considère que EBIXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans le traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. Cet avis se fonde sur les données cliniques disponibles d'efficacité montrant une taille d'effet au mieux modeste, établie à court terme principalement sur les troubles cognitifs, le risque de survenue d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses et sur le manque de données établissant un intérêt thérapeutique à long terme.
Etudes demandées	

Date de l'avis (motif de la demande)	20 juin 2007
Indication	«Traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. »
SMR (libellé)	« 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 Transparence considère que le service médical rendu par la spécialité EBIXA dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes modérées à sévères reste important ».
ASMR (libellé)	
Etudes demandées	

- **ARICEPT, EXELON et REMINYL (Alzheimer) :**

Date de l'avis (motif de la demande)	19 octobre 2011
Indication	«Traitement des patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer. »
SMR (libellé)	Dans l'impossibilité d'identifier, *a priori*, les patients répondeurs et dans le souci de ne pas priver certains patients de l'éventuel bénéfice clinique faible observé à court terme avec les médicaments du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, le service médical rendu de ARICEPT, EXELON ET REMINYL doit être considéré comme faible.

ASMR (libellé)	La Commission de la transparence considère que ARICEPT, EXELON ET REMINYL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. Cet avis se fonde sur les données cliniques disponibles d'efficacité montrant une taille d'effet au mieux modeste, établie à court terme principalement sur les troubles cognitifs, le risque de survenue d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses et sur le manque de données établissant un intérêt thérapeutique à long terme.
Etudes demandées	

Date de l'avis (motif de la demande)	20 juin 2007
Indication	«Traitement des patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer. »
SMR (libellé)	« 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 Transparence considère que le service médical rendu par les spécialités ARICEPT/EXELON/REMINYL dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères reste important ».
ASMR (libellé)	La tacrine (COGNEX) n'étant plus commercialisée et sachant qu'elle a constitué en 1998 la référence pour l'attribution d'une ASMR au donépézil (ARICEPT) puis à la rivastigmine (EXELON), la Commission considère en 2007 que la définition de l'apport des médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ne peut se concevoir que dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie. La Commission considère que les données cliniques disponibles et l'expérience en vie réelle de ces médicaments depuis leur commercialisation ne permettent pas de les différencier en termes d'efficacité ni de tolérance. Les « ASMR » rendues par les quatre médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et réévalués, doivent donc être considérées comme identiques. Compte tenu de ces données, l'amélioration du service médical rendu par ARICEPT/EXELON/REMINYL dans le traitement des patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer est mineure (ASMR de niveau IV) dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie. »
Etudes demandées	

- **EXELON (démence associée à la maladie de Parkinson) :**

Date de l'avis (motif de la demande)	29 novembre 2006
Indication	« Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique. »
SMR (libellé)	Modéré.
ASMR (libellé)	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.
Etudes demandées	

- **EXELON 13,3 mg/24 h, dispositif transdermique (Alzheimer) :**

Date de l'avis (motif de la demande)	18 décembre 2013
Indication	EXELON (uniquement) « Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique. »
SMR (libellé)	Compte tenu de l'efficacité mal établie, de la taille d'effet attendu faible, des effets indésirables attendus plus fréquents, du risque de surdosage et de l'existence d'alternatives médicamenteuses. la Commission considère que le service médical rendu par EXELON 13,3 mg/24 h est insuffisant dans l'indication « Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer » et aux conditions posologiques de l'AMM pour une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR (libellé)	Sans objet
Etudes demandées	

01.3 Informations sur le médicament au niveau international

Données de prise en charge du médicament fournies par les laboratoires :

- **ARICEPT :** il est pris en charge dans tous les pays européens (sauf à Chypre et au Danemark). Le taux de prise en charge varie selon les pays (25% en Slovénie ; 37% au Portugal et 35% en Finlande ; 40 à 60% en Espagne ; 50% en Estonie et en Hongrie ; 70% en Pologne ; 80% au Luxembourg ; 90% en Allemagne, 62 à 100% en Norvège ; 100% autres pays).

- **EXELON :** il est pris en charge dans tous les pays européens (taux de prise en charge de 100% en Allemagne, en Grande-Bretagne, en Italie, et variant de 30% à 100 % en Espagne ; autres pays taux non communiqué).

- **REMINYL :** il est pris en charge dans tous les pays européens (sauf en Roumanie). Le taux de prise en charge varie selon les pays (40% en Finlande, 75% en Belgique, 80% au Luxembourg, 90% en Grèce, 100% dans les autres pays).

- **EBIXA :** il est pris en charge dans tous les pays européens (sauf Lettonie, Malte, et Pologne). Le taux de prise en charge n'est pas précisé. A noter qu'EBIXA a été réévalué en 2011 par l'IQWiG en Allemagne et par le NICE au Royaume-Uni. Il reste pris en charge en Allemagne dans l'indication de l'AMM. Au Royaume-Uni EBIXA est recommandé comme option thérapeutique dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer uniquement chez les patients présentant une intolérance ou une contre-indication aux IAChE au stade modéré, et chez l'ensemble des patients au stade sévère.

02 BESOIN THERAPEUTIQUE

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurologique dégénérative du système nerveux central, sévère et invalidante, dont les répercussions familiales et sociales sont considérables. Le syndrome démentiel est caractérisé par une détérioration progressive des fonctions cognitives : mémoire, langage et attention, fonctions visio-spatiales, fonctions exécutives d'anticipation, d'initiation et de planification des tâches, conscience de soi et de son environnement, capacités gestuelles (ou praxies) et capacité à reconnaître les êtres vivants et les objets (ou gnosies). Ces troubles s'accompagnent d'un retentissement significatif sur les activités professionnelles et sociales du malade. L'évolution de la maladie est le plus souvent progressive, avec aggravation des troubles cognitifs, de la dépendance (perte d'autonomie du patient) vis-à-vis de tous les actes de la vie et des troubles du comportement de moins en moins supportables pour les familles (apathie, agitation, agressivité, fugues, délires, hallucinations). Dans les autres formes de démence, l'évolution est en général moins longue, moins insidieuse, moins chronique. L'autonomie du patient est graduellement réduite selon le stade d'évolution de la maladie. Lorsque la perte d'autonomie devient complète, elle nécessite l'entrée en établissement spécialisé

En France, selon les données du PNMD 2014-2019, plus de 850 000 personnes seraient atteintes de la maladie d'Alzheimer en France avec une incidence estimée à 225 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. Selon plusieurs études épidémiologiques (cohorte de Rotterdam aux Pays-Bas, puis au Danemark et au Royaume-Uni) et surtout celle récente s'appuyant sur la cohorte de Framingham[1], on observe une diminution du nombre de nouveaux cas de démence (incidence) au cours de la période 1970-2009, avec une réduction moyenne de 20% tous les 10 ans. La baisse concernerait en particulier les démences associées aux maladies cardiovasculaires.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de démence, du soutien des patients et de leurs familles, est une priorité de santé publique qui fait l'objet de plusieurs plans d'actions, le dernier en date étant le plan maladies neurodégénératives (PMND 2014-2019[2]). Les pouvoirs publics cherchent à améliorer la prise en charge sociale et sanitaire en France par différentes mesures, notamment par l'augmentation des accueils de jour et des plates-formes d'accompagnement et de répit, la création de maisons pour l'autonomie et l'intégration des patients (dénommée désormais « MAIA ») et par la formation des aidants.

D'un point de vue thérapeutique, quatre médicaments ont actuellement une AMM dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer : donépézil, galantamine et rivastigmine dans les formes légères à modérément sévères, et la mémantine dans les formes modérées à sévères. La rivastigmine est également indiquée en cas de démence chez un patient ayant une maladie de Parkinson idiopathique. Dans son dernier avis de réévaluation (2011), la Commission avait recommandé de les utiliser selon les modalités suivantes : « revoir le patient à 1 mois pour une évaluation de la tolérance et un ajustement de la posologie soit par le médecin primo-prescripteur, soit par le médecin généraliste traitant ou un autre spécialiste qui assure le suivi du patient. En cas d'intolérance ou d'impossibilité à atteindre les doses maximales recommandées, il est possible de substituer un traitement par un autre. La poursuite d'un traitement médicamenteux spécifique au-delà de 6 mois doit faire l'objet d'une réévaluation attentive. Si les objectifs attendus du traitement (stabilisation ou ralentissement du déclin cognitif par exemple) sont obtenus et en l'absence d'effets indésirables graves et/ou altérant la qualité de vie, ce traitement pourra être renouvelé une fois. Au bout de 1 an de traitement, sa poursuite devra être décidée avec l'aidant et le patient si possible, à la suite d'une concertation associant médecin généraliste traitant, gériatre, neurologue ou psychiatre, en relation avec le réseau de soins prenant en charge le patient, et dans la mesure où l'efficacité à 1 an a été maintenue. »

[1] CL. Satizabal, AS. Beiser, V Chouraki et al. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 2016; 374:523-532.
[2] Plan Maladies Neuro-Dégénératives (PMND) 2014-2019.
http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_maladies_neuro_degeneratives_def.pdf

Compte tenu d'une efficacité modeste et de pertinence clinique discutable, établie par rapport au placebo à court terme, de leur profil de tolérance (survenue possible de troubles psychiatriques et cardiovasculaires graves) et du risque d'interactions médicamenteuses, le besoin thérapeutique n'est pas couvert par les médicaments à ce jour.

Des interventions non médicamenteuses sont possibles et doivent être mises en œuvre car utile pour améliorer la qualité de vie des patients et soulager les aidants dont le rôle dans la prise en charge reste actuellement essentiel.

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

03.1 Médicaments

Ce sont les médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer et dans le traitement de la démence associée à la maladie de Parkinson. Ils sont présentés ci-après (cf. tableaux 1 et 2).

03.2 Autres technologies de santé

Les interventions non médicamenteuses sont un élément important de la prise en charge globale des patients.

Proposées à titre individuel ou collectif et réalisées par des professionnels formés, ces interventions peuvent porter sur plusieurs dimensions :

- la qualité de vie du patient,
- la prise en charge orthophonique (langage, troubles de la déglutition),
- la cognition,
- l'activité motrice (exercice physique, marche, ergothérapie)
- et la prise en charge psychologique et psychiatrique du patient. Le soutien des aidants est aussi important.

L'aménagement de l'environnement du patient est utile notamment pour l'aider à se repérer et conserver ainsi au maximum une autonomie. L'assistance aux proches, via des programmes d'éducation thérapeutique est aussi un axe d'intervention.

◗ Conclusion

Les comparateurs pertinents sont :

<u>- dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer :</u>

- dans les formes légères à modérément sévères de la MA : les anticholinestérasiques : donépézil (ARICEPT), galantamine (REMINYL) et rivastigmine (EXELON per os).
- dans les formes modérées à sévères : la mémantine (EBIXA). EBIXA (mémantine) est donc le seul médicament indiqué au stade sévère.

En dehors de ces quatre médicaments, il n'y a pas d'autre alternative médicamenteuse.
Les mesures non médicamenteuses font partie intégrante de la prise en charge.

- <u>Dans le traitement symptomatique de la démence associée à une maladie de Parkinson</u> :

EXELON (rivastigmine formes orales) est le seul médicament ayant une AMM en France.
Les mesures non médicamenteuses font partie intégrante de la prise en charge.

Tableau 1 : spécialités pharmaceutiques indiquées dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer.

SPÉCIALITÉ *Laboratoire*	DCI	Classe Pharmaco-thérapeutique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
EXELON gélule solution buvable Dispositif transdermique *NOVARTIS PHARMA*	rivastigmine	IAChE	Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer	19/10/2011	Faible	Niveau V (absence d'amélioration) dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer	Oui
ARICEPT comprimé orodispersible comprimé pelliculé *EISAI*	donépézil						
REMINYL comprimé pelliculé gélule LP solution buvable *JANSSEN CILAG*	galantamine						
EBIXA comprimé pelliculé solution buvable *LUNDBECK*	mémantine	Autre classe (NMDA)	Traitement symptomatique des formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer			Niveau V (absence d'amélioration) dans le traitement symptomatique des formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer	

NMDA : Antagoniste des récepteurs de la N-méthyl-D-aspartate
IAChE : inhibiteur de l'acétylcholinestérase.

Tableau 2 : spécialités pharmaceutiques indiquées dans le traitement symptomatique d'une démence associée à la maladie de Parkinson

SPÉCIALITÉ *Laboratoire*	DCI	Classe Pharmaco-thérapeutique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
EXELON gélule solution buvable *NOVARTIS PHARMA*	rivastigmine	IAChE	Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique	29/11/2006	Modéré	Niveau IV (mineure) dans la prise en charge compte tenu du bénéfice observé modeste et du risque de survenue d'effets indésirables non négligeable.	Oui

IAChE : inhibiteur de l'acétylcholinestérase.

04 RECHERCHE DOCUMENTAIRE

04.1 Données déposées par les laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires exploitants ont été sollicités dans le but de fournir à la HAS l'ensemble des éléments cliniques permettant de procéder à la réévaluation du SMR des médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (IAChE ou mémantine) ou d'une démence associée à la maladie de Parkinson (rivastigmine).

04.2 Sources des données identifiées dans la littérature

Une recherche documentaire systématique a été réalisée de janvier 2012 à avril 2016, par interrogation des bases de données bibliographiques médicales :

- *Medline* (*National Library of Medicine*, États-Unis);
- *The Cochrane Library* (*Wiley Interscience*, États-Unis) ;

Ainsi que les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique (voir liste des sites consultés). Et les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié (voir liste des sites consultés).
La recherche a été limitée aux publications en langues anglaise et française.
Les évaluations technologiques, les recommandations, les conférences de consensus, les méta-analyses et les essais contrôlés randomisés ont été recherchées.
Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les données fabricants.

04.3 Stratégie et résultats de la recherche documentaire

Méthode d'analyse des données
Pour réévaluer l'intérêt clinique des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer et de la démence associée à une maladie de Parkinson, la Commission a recherché les données permettant d'apprécier l'efficacité et les effets indésirables de ces médicaments et celles relatives aux résultats en conditions d'utilisation selon la pratique médicale actuelle. L'effet des médicaments sur la prise en charge (impact sur l'organisation des soins, intérêt pour les aidants) a aussi été recherché. Les données proviennent des laboratoires et d'une recherche documentaire.
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 sur la qualité de vie, impact sur la perte d'autonomie et la prise en charge (institutionnalisation retardée) et l'impact du point de vue des soignants et des aidants.
Cette analyse s'est fondée sur les données de plus haut niveau de preuve (méta-analyses, essais randomisés contrôlés, en double aveugle).

Les autres études, trop exposées à des biais ou de qualité méthodologique insuffisante, n'ont pas été prises en considération : il s'agit des analyses post hoc et/ou des analyses de type exploratoire (analyses en sous-groupe, études de suivi sans bras de comparaison, études comparatives non randomisées). Les revues de la littérature (non systématiques et discursives), les analyses groupées et les méta-analyses non actualisées ou non exhaustives n'ont donc pas été retenues pour l'analyse des données d'efficacité.

Pour l'analyse des données de tolérance, les nouvelles données provenant des études cliniques et des méta-analyses, les rapports de pharmacovigilance seront pris en compte pour actualiser les données disponibles depuis la précédente réévaluation (2011).

Un rappel des conclusions de l'analyse des données faite lors de la réévaluation de 2011 sera effectué en préambule à la présentation des nouvelles données cliniques analysées.

05 DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE

05.1 Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer

Rappel des conclusions des derniers avis de la Commission

- Réévaluation de 2011 (avis du 19 octobre 2011)

Une efficacité versus placebo principalement établie sur la cognition à court terme mais de pertinence clinique discutable.
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 réalisées par le groupe PenTAG[3] ; ce travail a été menée par une équipe de recherche indépendante en utilisant les données les plus récentes. Elles confirment une supériorité des IAChE par rapport au placebo. L'efficacité reste principalement documentée sur les troubles cognitifs après 6 mois de traitement avec une taille d'effet modeste et de pertinence clinique discutable. L'efficacité sur des critères cliniques majeurs (mortalité, retard à l'entrée en institution) n'est pas établie.
La question de l'intérêt clinique de la mémantine est tout particulièrement soulevée. Mais, les données cliniques disponibles de bonne qualité ne permettent pas de considérer de différence d'effet entre les différents IAChE et entre les IAChE et la mémantine. Les auteurs du rapport ont relevé un certain nombre de limites :

- La durée du suivi des essais a été au maximum de six mois ce qui rend très difficile l'extrapolation de manière fiable des résultats à moyen et long terme.
- Il y a un manque de preuves provenant des essais sur les résultats clés tels que la mortalité, l'institutionnalisation, l'impact sur le temps soignant et la prescription d'antipsychotiques.
- Aucun des essais n'a réalisé des analyses en sous-groupe sur la gravité de la maladie. Il n'est pas possible de se prononcer sur l'efficacité des traitements pour les MA d'intensité légère, modérée ou sévère séparément.
- Globalement la qualité des essais a été estimée modérée à faible, avec un manque d'information pour apprécier la qualité des essais, ce qui ajoute à l'incertitude des résultats.
- L'utilisation de méthodes LOCF et OC pour la comptabilisation des données manquantes peut avoir surestimé le bénéfice du traitement par les médicaments.
- Certaines des mesures utilisées dans les essais sont insensibles à l'évolution de la MA (ADAS-Cog, MMSE). Par conséquent, les effets du traitement peuvent avoir été sous-estimés dans certains cas.
- Les recherches ont été limitées à la langue anglaise et française.

Le rapport PenTAG soulève d'autres remarques, notamment la prise en compte insuffisante des données des effets indésirables et l'ambigüité des conclusions.
Par ailleurs, la question de la transposabilité des résultats des essais cliniques se pose : sélection des patients, qualité du diagnostic et du suivi, impact des co-prescriptions, durée du traitement etc.
La Commission relève que les questions soulevées au moment de la réévaluation de 2007 n'ont pas reçus de réponses depuis. En particulier, le possible effet structurant évoqué par plusieurs experts n'est pas établi. Les données disponibles ne permettent pas de comparer les performances respectives de ces médicaments. Il n'y a pas de preuve en faveur de la bithérapie IAChE + mémantine ou entre IAChE. La documentation de l'efficacité au-delà de 6 mois reste

[3] Davis S, Thokala P, Wailoo A, Jeffreys M, Hyde C et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of A111): a systematic review and economic model. Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), University of Exeter. Date completed: June 18th 2010.

insuffisante. Leur intérêt à un stade évolué nécessitant l'institutionnalisation des patients (et à un stade pré-démentiel) n'est pas établi. L'impact sur la qualité de vie reste hypothétique.
En revanche, la Commission prend acte des témoignages et de l'expérience clinique des experts qu'elle a sollicités ; ces médicaments, prescrits notamment aux stades modérés à modérément sévères de la maladie, peuvent améliorer ou stabiliser durant quelques mois l'état clinique de certains de leurs patients (apathie, humeur, « présence », comportement de façon générale). Dans plusieurs études cliniques, les médecins et/ou leurs aidants ont rapporté une amélioration clinique globale, après 6 mois de traitement, sous traitement. Un impact quoique très modeste sur le retentissement des activités de la vie quotidienne a aussi été rapporté et établi (cf. études comparatives randomisées versus placebo et leur méta-analyses). L'existence de patients « plus répondeurs au traitement » a été soulevée par les experts. Dans l'état actuel des connaissances, le repérage a priori de ces patients ne peut pas être réalisé. Aucune étude clinique prospective de bonne qualité n'est en cours pour tenter de caractériser ces patients. La Commission note également qu'il n'existe pas à cette date d'alternative médicamenteuse à ces médicaments.

- Demande de prise en charge de la spécialité EXELON 13,3 mg/24h, dispositif transdermique (avis du 18 décembre 2013)
  La Commission a rendu un avis défavorable à cette demande de prise en charge dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, compte tenu des éléments suivants : efficacité mal établie, taille d'effet attendu faible, effets indésirables attendus plus fréquents, risque de surdosage, existence d'alternatives médicamenteuses).

Nouvelles données d'efficacité
La présentation de ces données sera faite selon leur niveau de preuve :

- Etudes comparatives et randomisées.
- Méta-analyse des études comparatives et randomisées.

5.1.1 Données nouvelles pour le donépézil (ARICEPT)

Essai comparatif randomisée (donépézil versus placebo ou comparateur actif) :

Le laboratoire a présenté les résultats de deux essais randomisés ayant évalué l'effet du donépézil sur l'entrée en institution :

- **étude comparative AD2000** (**Courtney, 2004**[4]), déjà prise en compte (réévaluation de 2011). Pour rappel, dans cette étude comparative, randomisée, double-aveugle, donépézil versus placebo, aucune différence entre les groupes donépézil et placebo n'a été mise en évidence sur les deux critères principaux de jugement suivants : taux d'entrée en institution (42% versus 44%, p=0,4) et progression de l'incapacité (58% versus 59%, p=0,4) après 3 ans de traitement chez les 566 patients inclus (sur les 3 000 prévus) sachant que 194 patients seulement ont été suivis au-delà d'un an. Les symptômes cognitifs (score MMSE, critère secondaire) ont décliné dans les deux groupes de traitement, avec une différence de 0,8 points en moyenne (IC95% : [0,5;1,2], p<0,0001) entre les groupes donépézil et le placebo après 2 ans de suivi.

- **étude DOMINO-AD (Howard 2012**[5,6]**)**

Cette étude multicentrique a concerné des patients non institutionnalisés à un stade modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer (score MMSE compris entre 5 et 13). Les patients devaient recevoir le donépézil depuis au moins 3 trois et à la posologie de 10 mg/j depuis au moins 6

[4] Courtney C et al. AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. Lancet 2004;363:2105-15.
[5] Jones R et al. DOMINO-AD protocol: donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease - a multicentre randomised controlled trial. Trials 2009;10:57.
[6] Howard R et al. Donepezil and memantine for moderate to severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2012;366:893-903.

semaines pour être inclus. Les patients ont été randomisés dans l'un des quatre groupes suivants : poursuite du donépézil en monothérapie, substitution du donépézil par la mémantine, association donépézil à la mémantine, ou arrêt du traitement. Les critères principaux de jugement ont été la variation des scores de l'échelle cognitive MMSE[7] et de l'échelle des activités de la vie quotidienne BADLS[8]. La durée prévue de l'étude a été de 52 semaines. Le protocole prévoyait d'inclure 800 patients, ce nombre a été révisé à 430 (avec un maximum de 20% de données manquantes). Les auteurs ont fixé pour seuil minimal d'amélioration cliniquement pertinente : + 1,4 point au score MMSE (qui varie de 0 à 30 points) et - 3,5 points au score BADSL (qui varie de 0 à 60 points).

Résultats :

- Sur 318 patients éligibles, 295 patients ont été inclus entre 11 février 2008 et 5 mars 2010, soit 68% de l'effectif fixé pour le calcul du nombre de sujets nécessaires, par 15 centres mémoire en Angleterre et en Ecosse. Les effectifs ont été les suivants : 73 (25%) patients ont continué donépézil, 73 (25%) ont arrêté donépézil, 76 (26%) ont reçu la mémantine en remplacement du donépézil et 73 (25%) ont reçu donépézil + mémantine. L'âge moyen a été de 77 ans et les patients étaient majoritairement des femmes (> 61%).
- Près de la moitié des patients étaient au stade sévère (hors AMM pour le donépézil). La plupart des patients recevaient du donépézil depuis plus de 1 an (>87% pour l'ensemble des patients).
- Seulement 40% ont terminé l'étude (60% d'arrêt prématuré). La probabilité de sortie précoce d'étude, évaluée par la méthode de Kaplan-Meier, a été deux fois plus élevée chez les patients ayant arrêté donépézil en comparaison des patients ayant poursuivi le traitement (HR=0,51 ; IC95% [0,36 ; 0,72] ; p<0,001). Les patients traités par mémantine ont eu un taux de sortie d'étude significativement plus faible que les patients sous placebo (HR=0,47 ; IC95% [0,47 ; 0,93] ; p=0,02).
- Près de 50% des patients du groupe donépézil ont arrêté prématurément le traitement à 52 semaines.
- Après 52 semaines de traitement, les patients sous donépézil ont eu une amélioration de + 1,9 points (IC95% [**1,3** ; 2,5], p< 0,001) au score MMSE par rapport à ceux ayant arrêté le traitement, cette différence est au mieux faible sachant que la borne inférieure de l'IC95% est inférieure au seuil d'amélioration cliniquement perceptible prédéfini par les auteurs[9]. Les patients sous donépézil ont eu une amélioration de **-3,0** points (IC95% **[-1,8** ; -4,3], p<0,001) au score BADSL, différence non cliniquement pertinent.
- Les effets observés sous donépézil ou sous mémantine sur ces deux scores n'ont pas été modifié par la présence ou l'absence de l'un ou l'autre de ces deux médicaments. Aucun bénéfice n'a été mis en évidence entre l'association donépézil + mémantine et donépézil seul. Les résultats pour le groupe sous mémantine sont présentés au chapitre des données nouvelles pour la mémantine.

Deux nouvelles études comparatives, randomisées versus placebo ont étudié l'effet du donépézil sur l'atrophie cérébrale après 1 an de traitement :

- l'une (**Schuff, 2011[10]**) avait pour objectif d'évaluer l'effet du donépézil en comparaison au placebo sur l'atrophie cérébrale chez des patients souffrant de déficience cognitive légère de type amnésique. Il s'agit d'une sous-étude qui avait été incluse dans une étude interventionnelle chez des patients souffrant de déficit cognitif léger de type amnésique (Doody, 2009[11]). Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux

[7] MMSE: Standardized Mini-Mental State Examination.
[8] BADLS: Bristol Activities of Daily Living Scale.
[9] Howard R et al. Determining the minimum clinically important differences for outcomes in the DOMINO trial. Int J Geriatr Psychiatry 2011;26:812-7.
[10] Schuff N et al. An MRI substudy of a donepezil clinical trial in mild cognitive impairment. Neurobiol Aging 2011;32:2318.e31-41.
[11] Doody RS et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. Neurology 2009;72:1555-61.

groupes sur la variation des volumes de l'hippocampe à partir des imageries obtenues lors des scanners (critère principal de jugement).

- l'autre (**Dubois, 2015**[12]) avait pour objectif de démontrer l'effet du donépézil sur le ralentissement de la progression de l'atrophie de l'hippocampe chez des patients souffrant de maladie d'Alzheimer au stade prodromal. Le taux de variation annualisé du volume total hippocampique entre la valeur initiale et la visite finale après 1 an de traitement a été le critère principal de jugement.

Les résultats de ces deux études, contradictoires, sont difficilement interprétables. Le stade préclinique dans la maladie d'Alzheimer se définirait par la présence *in vivo* de biomarqueurs détectables dans le liquide céphalo-rachidien (diminution de la concentration du peptide amyloïde et augmentation de la concentration des protéines Tau totales ou phosphorylées). Le repérage de ces lésions peut se faire par aussi tomographie par émission de positons (TEP). Néanmoins, il n'est pas établi que tous les sujets porteurs de ces lésions développeront un jour une maladie d'Alzheimer et, si tel est le cas, à quelle échéance. Les auteurs ont conclu que la signification clinique d'une réduction du volume hippocampique restait à établir et que d'autres études étaient nécessaires pour savoir si un tel effet pouvait modifier le pronostic des patients. De plus, aucun des médicaments réévalués (IAChE ou mémantine) n'a obtenu d'AMM aux stades précliniques.

Méta-analyse des essais comparatifs randomisés :

- **Méta-analyse (DiSanto, 2013**[13]**)**

Méthodologie : l'objectif était d'évaluer si les effets d'un traitement par IAChE ou mémantine dépendaient de la sévérité de la démence chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Les traitements n'ont pas été comparés entre eux. Sur les 40 essais contrôlés versus placebo, randomisés, double-aveugle pris en compte, 34 ont concerné un IAChE (donépézil, galantamine ou rivastigmine) sachant que seules les études évaluant l'efficacité sur l'atteinte cognitive, comportementale et/ou fonctionnelle ont été retenues. Les données de chaque étude ont été combinées afin d'obtenir un indicateur unique de l'efficacité pour l'atteinte cognitive, l'altération fonctionnelle, et les troubles comportementaux et psychologiques. L'existence d'une relation entre l'importance d'effet du traitement anti-Alzheimer et la sévérité de la démence, mesurée par le score MMSE, a été déterminée en effectuant des analyses de corrélation paramétrique et non paramétrique.

Résultats : après une durée de traitement moyenne n'excédant pas 6 mois :

- Atteinte cognitive : la taille d'effet composite observée avec le donépézil en comparaison du placebo correspondant à la variation moyenne standardisée du score au cours de l'étude a été de - 0,38 (IC95% [- 0,43 ; -0,33] ; p<0,00001) (test d'hétérogénéité : p=0,05 ; I^2=36,9%). Ces tailles d'effet ont été de - 0,30 pour rivastigmine, de - 0,46 pour galantamine et de - 0,21 pour mémantine.
- Atteinte fonctionnelle : la taille d'effet composite observée avec le donépézil en comparaison du placebo correspondant à la variation moyenne standardisée du score au cours de l'étude a été de - 0,27 (IC95% [- 0,34 ; - 0,20] ; p<0,00001) (test d'hétérogénéité : p=0,51 ; I^2=0%). Ces tailles d'effet étaient de - 0,17 pour rivastigmine, de - 0,27 pour galantamine et de - 0,10 pour mémantine.
- Atteinte comportementale : la taille d'effet composite observée avec le donépézil en comparaison du placebo correspondant à la variation moyenne standardisée du score au cours de l'étude a été de - 0,17 (IC95% [- 0,30 ; - 0,03] ; p=0,01) (test d'hétérogénéité : p=0,007 ; I^2=64,3%). Ces tailles d'effet étaient de -0,04 pour rivastigmine, de -0,14 pour galantamine et de - 0,21 pour mémantine).
- Ces tailles d'effet ont été indépendantes de la sévérité de la maladie d'Alzheimer (sauf pour la mémantine).

[12] Dubois B et al. Hippocampus Study Group. Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2015;11:1041-9.

[13] Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2013;35:349-61.

Les auteurs ont conclu que les tailles d'effet observé ont été au mieux modestes sur la cognition et les activités de la vie quotidienne. De plus, ils estiment que ces résultats doivent être interprétés avec précaution en raison de l'hétérogénéité observée entre les études (donépézil : p=0,05, I^2 = 36,9% ; rivastigmine, I^2=80,1%) et du fait de la méthode de gestion des données manquantes (LOCF) qui tend à surestimer l'effet du traitement actif. On notera également que, parmi les huit études ayant inclus des patients aux stades sévères, cinq ont concerné un IAChE (hors AMM).

5.1.2 Données nouvelles pour la galantamine (REMINYL)

Aucune nouvelle étude comparative n'a été réalisée pour la galantamine par le laboratoire.

Essai comparatif randomisée (galantamine versus placebo ou comparateur actif) :
- pas de nouvelle étude disponible.

Méta-analyse des essais comparatifs randomisés :
- Sans objet.

5.1.3 Données nouvelles pour la rivastigmine (EXELON)

Aucune nouvelle étude comparative n'a été réalisée pour la rivastigmine par le laboratoire.

Essai comparatif randomisée (rivastigmine versus placebo ou comparateur actif) :
- pas de nouvelle étude disponible.

Méta-analyse des essais comparatifs randomisés :
- méta-analyse de Birks, 2015[14].
Méthodologie : elle avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et les effets indésirables de la rivastigmine chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères à partir d'essais comparatifs, randomisés, double aveugle, d'une durée d'au moins 12 semaines. Les études rivastigmine versus placebo et celles comparant deux modalités d'administration de la rivastigmine (orale vs transdermique) ont été prises en compte. L'analyse principale a évalué l'effet de la rivastigmine (orale et transdermique) en comparaison au placebo. Les principaux critères de jugement portaient sur l'évaluation de la fonction cognitive, des performances fonctionnelles, de l'impression générale, des troubles du comportement et de la tolérance. Lorsque cela était possible, les analyses ont été menées sur la population ITT.

Résultats :
Au total, 13 essais d'une durée de 12 à 52 semaines ont été inclus dans la méta-analyse. Les patients étaient âgés d'environ 75 ans en moyenne, majoritairement des femmes, avec une proportion variant entre 54% et 80%. Leur score MMSE variait entre 8,8 et 20,0 points. Quatre études n'ont pas été incluses dans l'analyse dont les principales raisons étaient le risque de biais important, des résultats incomplets ou des informations insuffisantes.

- Comparaison rivastigmine forme orale (6 à 12 mg/j) ou forme transdermique (9,5 mg/j) vs placebo :

La méta-analyse prend en compte 7 études avec un total de 3 450 patients. Ces études ont comparé l'efficacité et la tolérance de la rivastigmine, administrée à une dose de 6 à 12 mg/j pour la forme orale et de 9,5 mg/j pour la forme transdermique, par rapport au placebo.
Les résultats groupés de l'analyse principale, en faveur de la rivastigmine et après 26 semaines sont les suivants :

- échelle ADAS-Cog (cognition) : différence moyenne (DM)= -1,79 point, IC95% [-2,21 ; -1,37] (n=3 232, 6 études) ;

[14] Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD001191.

- score MMSE (score de sévérité) : DM= +0,74 point (IC95% [0,52 ; 0,97], n=3 205, 6 études) ;
- échelles de la vie quotidienne : différence moyenne standardisée (DMS)= +0,20 point, (IC95% [0,13 ; 0,27] ; p<0,00001, n=3 230, 6 études) ;
- évaluation globale par les investigateurs : Odds Ratio (OR)=0,68 (IC95% [0,58 ; 0,80], p<0,00001, n=3 338 patients, 7 études) ;

Aucune différence significative n'a été rapportée entre les 2 groupes sur les changements comportementaux (n=3 569 ; 3 études) ou l'impact du traitement sur l'aidant (n=529 ; 1 étude).

- Comparaison rivastigmine forme orale (1 à 4 mg/j ou 6 à 12 mg/j) vs placebo et rivastigmine forme transdermique (9,5 mg/j) vs placebo : les résultats sont cohérents (tailles d'effet similaires) avec ceux décrits dans l'analyse principale.

Selon les auteurs de la méta-analyse, la quantité des effets mis en évidence est faible et de pertinence clinique incertaine (« effects were small and of uncertain clinical importance »).
De plus, la qualité des données est modérée en raison du risque de biais liés aux arrêts prématurés de traitement. (« The quality of evidence is only moderate for all of the outcomes reviewed because of a risk of bias due to dropouts. All the studies with usable data were industry funded or sponsored. »).

- Méta-analyse de SU, 2015[15]

Méthodologie :
Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la rivastigmine administrée par voie orale ou transdermique chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans ses formes à légères à sévères par rapport au placebo. Seuls les résultats de l'analyse ayant évalué les traitements chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères, conformément au RCP d'EXELON ont été présentés par le laboratoire.

Résultats :
Au total, 17 essais d'une durée variant de 12 à 28 semaines ont été inclus dans l'analyse finale, dont 11 essais menés chez les patients atteints de de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. La durée des études a varié de 12 à 28 semaines. Un modèle à effets aléatoires a été utilisé pour l'analyse du sous-groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. Les résultats sur l'échelle ADAS-Cog (11 études) dans le sous-groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères sont cohérents avec eux décrits précédemment avec une différence moyenne en faveur de la rivastigmine de -2,98 points (IC95% [-3,81 ; -2,15], p<0,0001) par rapport au placebo après 28 semaines de traitement, avec une quantité d'effet faible (inférieur au 4 points à l'échelle ADAS-Cog considéré comme différence minimale significative). A noter que les auteurs concluent sur l'absence de donnée au-delà de 28 semaines, l'existence probable de biais de publication.

5.1.4 Données nouvelles pour la mémantine (EBIXA)

Essai comparatif randomisée (mémantine versus placebo ou comparateur actif) :

- **Etude DOMINO-AD (Howard, 2012)**

La méthodologie de cette étude a déjà été décrite (cf. nouvelles données d'efficacité pour le donépézil). Pour rappel, cette étude a concerné des patients non institutionnalisés ayant une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer, sous donépézil depuis au moins 3 trois au moment de l'inclusion. Les patients ont été randomisés dans l'un des quatre groupes suivants : poursuite du donépézil en monothérapie, substitution du donépézil par la mémantine, association donépézil à la mémantine, ou arrêt du traitement. Les deux critères principaux de jugement ont été les scores de l'échelle cognitive MMSE et de l'échelle des activités de la vie quotidienne BADLS. La

[15] Su J, Liu Y, Liu Y, Ren L. Long-term effectiveness of rivastigmine patch or capsule for mild-to-severe Alzheimer's disease: a meta-analysis. Expert Rev Neurother 2015;15:1093-1103.

durée prévue de l'étude était de 52 semaines. Le protocole prévoyait d'inclure 800 patients, puis ce nombre a été révisé à 430 (avec un maximum de 20% de données manquantes). Les auteurs ont fixé un seuil minimal d'amélioration cliniquement pertinente de + 1,4 point pour le score MMSE (qui varie de 0 à 30 points) et de - 3,5 points pour le score BADSL (qui varie de 0 à 60 points).

Résultats :
Les caractéristiques des patients ont déjà été décrites au chapitre 5.1.1. Seuls les résultats concernant la mémantine sont présentés ici. L'étude a recruté 295 patients (soit 68% de l'effectif calculé pour le nombre de sujets nécessaires) et 60% ont arrêté prématurément l'étude.
Après 52 semaines de traitement Les patients sous mémantine ont eu une amélioration de + 1,2 point (IC95% [0,6 ; 1,8], p< 0,0001) au score MMSE par rapport au placebo, cette différence est au mieux faible et est inférieure au seuil d'amélioration cliniquement pertinente définie par les auteurs. Aucune différence n'a été mise en évidence entre le groupe mémantine et le groupe placebo sur l'autre critère principal de jugement (- 1,5 points au score BADSL, IC95% [- 0,3 ; - 2,8], p=0,02). Les effets observés sous donépézil ou sous mémantine sur ces deux scores n'ont pas été modifié par la présence ou l'absence de l'un ou l'autre de ces deux médicaments. Aucun bénéfice n'a été mis en évidence entre l'association donépézil + mémantine et donépézil seul.

- **Etude Fox, 2012[16]**

Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la mémantine chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer aux stades modérés à sévères et ayant une agitation depuis au moins 2 semaines avec un score d'au moins 45 à l'échelle Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI). Les patients ont été randomisés pour recevoir la mémantine 20 mg/j ou un placebo. Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été selon les hypothèses suivantes : une différence de 6 points à l'échelle Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) entre les groupes mémantine et placebo après 6 semaines de traitement (critère principal de jugement), un risque alpha de 5%, une puissance de 80%, un pourcentage d'attrition de 20% et d'arrêts prématurés de 20%, soit un effectif de 148 patients au moins à inclure.

Résultats :
Cent cinquante-trois patients ont été inclus. Cette étude n'a pas permis d'établir que la mémantine améliorait l'agitation après 6 semaines de traitement, aucune différence n'ayant été mise en évidence entre la mémantine et le placebo sur le critère principal de jugement (différence au score CMAI = - 3,0, IC95% [- 8,3 ; + 2,2], p=0,26).

- **Etude Saxton, 2012[17]**

Cette étude randomisée versus placebo, double-aveugle, avait pour objectif d'évaluer l'effet de la mémantine sur les aptitudes à communiquer (« functional communication ») chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade modéré. Après 12 semaines de traitement, aucune différence entre les deux groupes n'a été mise en évidence sur le score Functional Linguistic Communication Inventory (le score FLCI était le critère principal de jugement). Il s'agit de la 1ère étude dont le critère de jugement concernait l'aptitude à communiquer des patients. La durée courte de l'étude doit être néanmoins soulignée pour l'interprétation de ce résultat qui ne confirme pas le bénéfice de la mémantine suggéré par des analyses post-hoc[18],[19],[20] faites précédemment.

[16] Fox C et al. Efficacy of Memantine for Agitation in Alzheimer's Dementia: A Randomised Double-Blind Placebo Controlled Trial. PLoS ONE 7(5): e35185. doi:10.1371/journal.pone.0035185
[17] Saxton J et al. Memantine and functional communication in Alzheimer's disease: results of a 12-week, international, randomized clinical trial. Journal of Alzheimer's Disease 2012;28:109-18.
[18] Saxton J, Tocco M, Hofbauer RK, Graham SM (2009) Effects of memantine on language and functional communication in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis [abstract]. J Am Geriatr Soc 57, S170.
[19] Bayles KA, Tomoeda CK (1994) Functional Linguistic Communication Inventory Canyonlands Publishing Co., Tucson, AZ.
[20] Tocco M, Graham SM. Effects of memantine treatment on language abilities and functional communication in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: A review of data. Alzheimers Dement 2010; 6: S304

Méta-analyse des essais comparatifs randomisés :

- Méta-analyse (**Matsunaga, 2015**[21])

L'objectif de cette méta-analyse récente était d'évaluer la taille d'effet de la mémantine, à partir des essais comparatifs et randomisés, notamment sur la cognition, les troubles du comportement et l'impression clinique globale. La méta-analyse a pris en compte 9 essais comparatifs versus placebo randomisés (2 433 patients). Une différence statistique en faveur de la mémantine a été mise en évidence pour chacun de ces critères : cognition (SMD = -0,27 IC95%[- 0,39 ; - 0,14], p=0,0001), troubles du comportement (SMD = - 0,12, IC95% [- 0,22 ; - 0,01], p=0,03), activités de la vie quotidienne (SMD =- 0,09, IC95% [0,19 ; - 0,00], p=0,05), impression clinique globale (SMD = -0,18, IC95% [0,27 ; - 0,09], p=0,0001). Ces différences sont cliniquement peu pertinentes, ce que relèvent les auteurs qui soulignent que les preuves démontrant un bénéfice clinique de la mémantine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer sont limitées.

NB. Trois études observationnelles (Lachaine, 2013 ; Martinez, 2013 et Vidal J-S, 2008) ont évalué l'effet de la prescription de la mémantine et d'un IAChE sur celles des psychotropes. Les résultats sont présentés au chapitre « Données pharmaco-épidémiologiques ».

5.1.5 Données nouvelles pour l'association IAChE + mémantine

- Méta-analyse (**Farrimond, 2012**[22])

L'objectif était de comparer l'efficacité d'une association IAChE + mémantine à celle d'une monothérapie par IAChE à partir d'essais comparatifs, randomisés, double-aveugle chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer aux stades modérés à sévères. L'impact de la prise en compte des données non publiées a été aussi analysé. Les données pour 1317 patients (trois essais pris en compte sur les 5 essais satisfaisant les critères d'inclusion, les résultats de l'étude DOMINO-AD n'était pas encore disponible). Les critères d'efficacité évalués ont porté sur l'impression clinique globale (score CIBIC-Plus), la cognition (scores ADAS-Cog et SIB), les activités de la vie quotidienne (score ACDS-ADL) et les troubles de l'humeur et du comportement (score NPI). Les données suggèrent après 6 mois de traitement un effet bénéfique de l'association par rapport à la monothérapie sur la cognition (SMD (standardised mean difference) = - 0,29 ; IC95% [-0, 45 ; - 0,14]). La prise en compte des données non publiées (3 études, 1 317 patients) a été en faveur de l'association aussi à l'impression clinique globale (SMD= - 0,20, IC95% [- 0,31 ; - 0,09] et sur les troubles de l'humeur et du comportement (SMD= - 0,17 IC95% [- 0,32 ; - 0,03]. Mais ces effets ont une pertinence clinique douteuse et dépendent des études prises en compte. Aucune différence entre les deux groupes n'a été mise en évidence sur les activités de la vie quotidienne. Les auteurs concluent que l'intérêt d'associer IAChE + mémantine n'est pas établi correctement après 6 mois de traitement.

- En 2013, l'octroi de l'AMM à une association à doses fixes donépézil + mémantine indiquée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer a été refusé par **l'Agence Européenne du Médicament** (EMA)[23,24].

[21] Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10(4):e0123289.
[22] Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. BMJ Open 2012;11;2(3). pii: e000917.
[23] EMA « Assessment report – Acrescent » 18 octobre 2012 : 63 pages.
[24] Commission européenne. Décision d'exécution de la Commission refusant l'AMM du médicament (…) Ascrecent – chlorhydrate de mémantine/chlorhydrate de donépézil » ; « conclusions scientifiques » 20 février 2013 : 8 pages.

05.2 Traitement symptomatique d'une démence associée à la maladie de Parkinson (rivastigmine par voie orale)

Essai comparatif randomisée (versus placebo ou comparateur actif) :
- pas de nouvelle étude disponible.

Méta-analyse des essais comparatifs randomisés :

- pas de nouvelle étude disponible.

05.3 Autres données

Effets des médicaments aux stades débutants de démence

Les données disponibles pour les IAChE et la mémantine ne sont pas en faveur d'un intérêt thérapeutique au stade de MCI (« *mild cognitive impairment* ») pour ralentir ou retarder l'apparition d'une démence[25,26,27].

Pour rappel, une lettre a été adressée aux prescripteurs en octobre 2005 les informant de résultats d'études cliniques ne montrant aucun bénéfice clinique et un possible risque accru de décès sous galantamine au stade MCI. Aucun de ces médicaments n'a pas d'AMM au stade préclinique.

La recherche actuelle vise à améliorer les outils diagnostiques[28] pour repérer les patients au stade prodromique ou préclinique. Néanmoins, il n'est pas prouvé que tous les patients à ce stade auront une MA, et la durée entre l'apparition de lésions et la survenue d'une éventuelle MA reste imprévisible. De plus, le diagnostic des patients pose de nombreux problèmes non résolus[29]. Selon une méta-analyse récente[30], si l'imagerie pour détecter les plaques amyloïdes est performante (sensibilité de détection des patients qui évoluent vers une MA comprise entre 83 et 100%), la spécificité du diagnostic varie considérablement (46 à 88%).

[25] Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9:CD00 9132.
[26] Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. Br J Psychiatry 2013;203:255–64.
[27] Tricco AC. Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2013;185:1393-401.
[28] Dubois B et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. Alzheimer's&Dementia 2016;12:292-323.
[29] Van GOOl W. Predicting dementia. A poor use of resources. BMJ 2015;350:h2994.
[30] Robinson L, Tang E, Taylor JP. Dementia: timely diagnosis and early intervention. BMJ 2015;350:h3029.

06 DONNEES CLINIQUES DE TOLERANCE

06.1 Dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (IAChE et mémantine)

Rappel des conclusions des derniers avis de la Commission

- Réévaluation de 2011 (avis du 19 octobre 2011) :

Des effets indésirables digestifs, cardiovasculaires et neuropsychiatriques pouvant être graves jusqu'à nécessiter l'arrêt du médicament L'analyse des effets indésirables se fonde sur le RCP des médicaments réévalués, sur les données des essais cliniques et sur les études observationnelles retenues. Le rapport PenTAG reprend les données des essais randomisés, contrôlés. Les données provenant d'analyses groupées de ces études ou de méta-analyses réalisées avant celles du groupe PenTAG n'ont pas été prise en compte. Du fait de leurs faibles effectifs, de leur durée le plus souvent limitée à 6 mois, seuls les effets indésirables fréquents ont été mis en évidence dans ces essais. Les effets indésirables peu fréquents ont donc été recherchés à partir des notifications spontanées, des analyses des bases de données de pharmacovigilance rapportées dans la littérature et les alertes de sécurité adressées aux professionnels de santé. Les effets indésirables observés sous traitement peuvent aussi être expliqués par l'évolution de la maladie et les comorbidités.
La survenue de troubles digestifs parfois graves a été établie dans les études cliniques. D'autres effets ont été mis en évidence par plusieurs études pharmaco-épidémiologiques internationales (notamment bradycardie, syncopes, troubles neuropsychiatriques). Dans les études cliniques, ces effets ne sont probablement pas mis en évidence du fait :

- de la faible fréquence de ces EI, durée des études (courtes), avec un faible effectif.
- de non représentativité des populations incluses (patients sélectionnés).
- des arrêts de traitement qui les éliminent au moment de la lecture des résultats finaux
- du manque de leur prise au sérieux (ex troubles digestifs).

Les effets indésirables peuvent être graves et nécessiter l'arrêt définitif du traitement (jusqu'à 30% d'arrêt dans les études cliniques).
Dans l'état actuel des connaissances, les médicaments ne semblent pas avoir d'effet sur la mortalité des patients (ni réduction ni augmentation de celle-ci).

6.1.1 Donépézil (ARICEPT)

Données des études cliniques et des méta-analyses

- **Méta-analyse de Tan (2014)**

Arrêts prématurés des traitements à l'étude (quelle qu'en soit la cause)

- Dans les trois études ayant comparé donépézil 5 mg au placebo, le pourcentage d'arrêt prématuré n'a pas différé entre les deux groupes (RR=0,91 (IC95% [0,71 ; 1,17]) ; p=0,47 ; test d'hétérogénéité : P=0,22 ; I^2=34%).
- Par contre, dans les huit études ayant comparé donépézil 10 mg au placebo, ce pourcentage a été augmenté de 30% chez les patients sous donépézil 10 mg par rapport à ceux sous placebo (RR=1,31 (IC95% [1,12 ; 1,53] ; p=0,0006 ; test d'hétérogénéité : P=0,49 ; I^2=0%)), avec un pourcentage de 25,9% sous donépézil 10 mg et de 19,7% sous placebo.

Arrêts prématurés des traitements à l'étude en raison d'un événement indésirable

- Le pourcentage d'arrêt prématuré en raison d'un événement indésirable a été comparable dans les études ayant comparé donépézil 5 mg au placebo (RR=0,86 (IC95% [0,58 ; 1,28]) ; p=0,45 ; test d'hétérogénéité : P=0,95 ; I^2=0%)).
- Par contre, dans les études ayant comparé donépézil 10 mg au placebo, ce pourcentage a été augmenté d'environ 80% chez les patients sous donépézil 10 mg par rapport à ceux sous

placebo (RR=1,83 (IC95% [1,44 ; 2,33] ; p<0,00001 ; test d'hétérogénéité : P=0,95 ; I^2=0%)), avec un pourcentage de 15,3% sous donépézil 10 mg et de 8,4% sous placebo.

Effets indésirables les plus fréquents

- Une augmentation du risque de survenue de diarrhée a été observée chez les patients sous donépézil 5 mg en comparaison de ceux sous placebo.
- Une augmentation du risque de survenue de nausées, vomissements, diarrhées, d'anorexie et de sensations vertigineuses a été observée chez les patients sous donépézil 10 mg en comparaison de ceux sous placebo.

- **étude DOMINO-AD (Howard 2012)**

Sur les 188 événements indésirables graves rapportés, 6 (2 dans le groupe placebo, 2 dans le groupe mémantine + placebo et 2 dans le groupe donépézil + mémantine) ont été considérés comme potentiellement liés aux traitements à l'étude. Aucun événement indésirable n'a été associé à un nouveau signal de tolérance. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes en termes de survenue d'événements indésirables graves ou de décès (p=0,77).
Les données de tolérance de cette étude doivent être interprétées avec prudence. En particulier, cette étude ne documente pas la tolérance au long cours : après 364 jours, il n'y avait plus que 20 patients (sur 72) sous placebo, 27 patients (sur 74) sous mémantine, 34 (sur 73) sous donépézil et 38 (sur 72) sous donépézil + mémantine.

- **étude de tolérance** (**Isik, 2012**[31])

Cette étude avait pour objectif d'évaluer les effets indésirables provoqués par le donépézil sur le rythme cardiaque et l'hypotension orthostatique chez des patients âgés. Soixante et onze patients atteints de maladie d'Alzheimer nouvellement diagnostiquée selon les critères DSM-IV TR ont été inclus dans cette étude. Les patients ont reçu un traitement par donépézil, 4 semaines à la posologie de 5 mg/j puis 4 semaines à la posologie de 10 mg/jour. Le rythme cardiaque, les intervalles PR, QT et QTc, la durée de l'espace QRS à l'ECG ainsi que la survenue d'une hypotension orthostatique ont été enregistrés à l'inclusion puis pour chaque posologie de donépézil.

Résultats

Sur les 71 patients inclus, seulement 52 ont terminé l'étude. Les motifs d'arrêt ont été la survenue de nausées réfractaires, de vomissements et de diarrhées (6 patients), la prise d'un médicament cardio-stimulant (5 patients) et 8 patients ont été perdus de vue.
Aucune différence sur les différents critères évalués n'a été mise en évidence par rapport aux valeurs à l'inclusion pour chacune des deux périodes de traitement de 4 semaines par donépézil.
Les résultats de cette étude portent sur un effectif de taille très limité suivi après une courte période. Il s'agit d'une étude non comparative. De plus, le risque d'interactions médicamenteuses a été contrôlé : les patients sous médicaments cardio-stimulants, tels que les agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, la thyroxine, les inhibiteurs de phosphodiestérase, les sensibilisateurs de calcium, les médicaments bloqueurs du nœud auriculoventriculaire, la digoxine et l'amiodarone étaient exclus de l'étude. Les patients porteurs de pacemaker étaient également exclus.

- **étude de tolérance (Fosbol, 2012**[32]**)**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, conduite dans un échantillon représentatif des bénéficiaires de l'assurance maladie américaine (Medicare) entre 2006 et 2009 et dans des registres nationaux danois entre 1997 et 2007. Elle avait pour objectif de comparer la tolérance cardiovasculaire chez des patients nouvellement traités pour démence et âgés de 65 ans ou plus.
Les événements recherchés ont été :

[31] Isik AT, Yildiz GB, Bozoglu E, Yay A, Aydemir E. Cardiac safety of donepezil in elderly patients with Alzheimer disease. Intern Med 2012;51:575-8.
[32] Fosbøl EL et al. Comparative cardiovascular safety of dementia medications: a cross-national study. J Am Geriatr Soc 2012;60:2283-9.

- Dans les deux cohortes (américaine et danoise) : les hospitalisations pour infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, syncope et bloc auriculoventriculaire ;
- Dans la cohorte danoise : infarctus du myocarde fatal ou non, décès d'origine cardiaque ;
- Toutes causes de décès dans les analyses de sensibilité.

Résultats

- 46 737 patients de la cohorte MEDICARE et 29 496 patients issus des registres danois ont été inclus.
- La cohorte MEDICARE présentait plus de comorbidités associées.
- Dans les deux cohortes, le donépézil a été le traitement le plus fréquemment prescrit.
- Il y a eu davantage d'événements dans la cohorte MEDICARE.
- Au cours des deux analyses, aucune différence significative n'a été observée en termes de risque d'hospitalisation pour infarctus du myocarde.
- Dans la cohorte danoise, les patients traités par mémantine ont eu un risque plus important d'infarctus du myocarde que les patients traités par donépézil.
- Les risques de syncope et de bloc auriculoventriculaire n'ont pas différé dans la cohorte MEDICARE en fonction du traitement, alors que dans la cohorte danoise, le risque a été plus faible chez les patients traités par mémantine.
- Dans la cohorte danoise, un plus grand risque de décès d'origine cardiaque a été associé avec la mémantine en comparaison au donépézil.
- Le taux de mortalité non ajusté a été plus élevé dans les groupes mémantine et traitement en association.
- Après ajustement selon les caractéristiques des patients et les antécédents médicaux, les estimations ont été plus faibles mais suivaient le même modèle.

L'interprétation de ces observations doit tenir compte des réserves importantes suivantes :
- Il n'y a pas de groupe de comparaison.
- Au Danemark, la mémantine est réservé aux formes sévères de démence (biais d'indication).

Les auteurs concluaient que d'autres études étaient nécessaires (« Associations between memantine and fatal outcomes in Denmark may be related, in part, to selection of sicker individuals for memantine therapy »).

Données de pharmacovigilance

PSUR

Dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères, ARICEPT a l'AMM le 25 novembre 1996 aux Etats-Unis, puis le 3 septembre 1997 en France. Les données des PSUR couvrant la période du 26/11/2008 au 25/11/2014 ont été présentées par le laboratoire.

Depuis la réévaluation de 2011, aucun nouveau signal n'a été mis en évidence. L'exposition cumulée depuis la mise sur le marché est estimée à 8,7 milliards patients jours de traitement, soit 24 millions de patients années de traitement

- au cours de la période du 26/11/2011 au 25/11/2012, 563 cas d'événements indésirables ont été notifiés : 485 cas représentant 795 événements indésirables, dont 184 graves non listés et 213 non graves non listés, et 18 décès ont été notifiés (dont 6 issus des essais cliniques).
- au cours de la période du 26/11/2012 au 25/11/2013, 766 cas d'événements indésirables ont été notifiés. Aucun nouveau signal n'a été mis en évidence.
- au cours de la période du 26/11/2013 au 25/11/2014 (exposition cumulée depuis le premier lancement estimée à 8,7 milliards patients jours de traitement, soit 24 millions de patients années de traitement), 832 cas d'événements indésirables ont été notifiés. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence.

Plusieurs signaux de tolérance ont fait l'objet d'une évaluation. Le donépézil n'a pas été considéré comme un facteur favorisant de survenue du syndrome malin des neuroleptiques selon la revue des cas notifiés. De même, la revue des cas n'a pas établi de lien causal entre donépézil et les événements suivants : rhabdomyolyse, allongement de l'espace QT et torsades de pointes,

syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, pancréatite. Néanmoins, la sous-notification doit être prise en compte pour l'interprétation des revues de cas.

Modifications du RCP et PGR

Des modifications de RCP sont intervenues depuis la réévaluation de 2011 :

- **rêves anormaux et cauchemars** : ce nouvel effet indésirable a été ajouté au chapitre des Effets indésirables (rectificatif AMM du 21/05/2013). Il est considéré comme « fréquent ». Il est précisé que « les cas rapportés d'hallucinations, de rêves anormaux, de cauchemars, d'agitation et d'agressivité ont régressé lors de la réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement. »
- **syndrome Malin des Neuroleptiques** : il fait l'objet d'une mention aux chapitres des effets indésirables et au chapitre Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi (rectificatif AMM du 05/05/2014). Le RCP précise que « ce syndrome potentiellement mortel caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité neurovégétative, une altération de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase, a été très rarement rapporté avec le donépézil, en particulier chez les patients recevant également des antipsychotiques de manière concomitante. D'autres signes peuvent s'ajouter, tels qu'une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si un patient développe des signes ou symptômes évoquant un SMN, ou présente une hyperthermie inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN, le traitement doit être interrompu. »
- **rhabdomyolyse** : cet événement fait l'objet d'une mention au chapitre Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi (rectificatif AMM du 05/05/2014).

Autre information tirée du RCP actuel :

- **mortalité au cours des études menées dans la démence vasculaire**

« Trois études cliniques d'une durée de six mois ont été menées chez des patients répondant aux critères NINDS-AIREN de démence vasculaire probable ou possible. Les critères NINDS-AIREN sont conçus pour identifier les patients dont la démence serait uniquement liée à des causes vasculaires et exclure les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer. Dans la première étude, le taux de mortalité était de 2/198 (1,0 %) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg, de 5/206 (2,4 %) sous chlorhydrate de donépézil 10 mg, et de 7/199 (3,5 %) sous placebo. Dans la deuxième étude, le taux de mortalité était de 4/208 (1,9 %) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg, de 3/215 (1,4 %) sous chlorhydrate de donépézil 10 mg, et de 1/193 (0,5 %) sous placebo. Dans la troisième étude, le taux de mortalité était de 11/648 (1,7 %) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg et de 0/326 (0 %) sous placebo. Le taux de mortalité dans les trois études réunies était plus élevé dans le groupe donépézil (1,7 %) que dans le groupe placebo (1,1 %) ; cette différence n'était toutefois pas statistiquement significative. Il apparaît que la majorité des décès chez les patients recevant soit le donépézil soit le placebo résultait de causes vasculaires diverses, ce qui était prévisible dans cette population âgée souffrant de pathologies vasculaires préexistantes. Une analyse de tous les événements vasculaires graves ayant ou non entraîné un décès n'a pas montré de différence sur leur taux de survenue entre le groupe donépézil et le groupe placebo. Dans des études menées avec le chlorhydrate de donépézil dans la maladie d'Alzheimer d'une part (n = 4146) et dans l'ensemble des démences, y compris les démences vasculaires, d'autre part (n total = 6888), le taux de mortalité dans les groupes placebo était plus élevé que dans les groupes donépézil. »

- **convulsions**

« Les cholinomimétiques sont décrits comme potentiellement responsables de crises convulsives généralisées. Toutefois, les convulsions peuvent aussi être une manifestation de la maladie d'Alzheimer. Les cholinomimétiques peuvent avoir le potentiel d'exacerber ou d'induire des symptômes extrapyramidaux. »

- **troubles cardiovasculaires**

« En raison de leur activité pharmacologique, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent avoir des effets vagotoniques sur le rythme cardiaque (par exemple bradycardie). Leur incidence peut être particulièrement élevée chez les patients présentant une maladie du sinus ou d'autres anomalies de la conduction supraventriculaire telles qu'un bloc sino-auriculaire ou auriculoventriculaire. Il a

été rapporté des cas de syncope et de convulsions. Lors de l'examen de ces patients, la possibilité de bloc cardiaque ou de pauses sinusales prolongées doit être envisagée. »

6.1.2 Galantamine (REMINYL, REMINYL LP)

Données des études cliniques

- Pas de nouvelle donnée.

Données de pharmacovigilance

- En France, il y a eu 166 (dont 125 graves) notifications spontanées faites aux laboratoires JANSSEN entre le 1er Mars 2010 et le 30 Juin 2015. Les principaux effets indésirables, déjà identifiés et attendus du fait du mécanisme d'action de la galantamine, ont été les suivants :
    - o des convulsions.
    - o des syncopes.
    - o des chutes.
- Données internationales : sur la base des données disponibles (PSUR, PBER), au cours de la période analysée, des réactions cutanées sévères ont été identifiées comme un signal de sécurité pour la galantamine. Le RCP a été modifié pour intégrer ce risque.

Modifications du RCP et PGR
Depuis la réévaluation de 2011, les données des essais cliniques et de pharmacovigilance ont montré que la galantamine peut exposer les patients à des réactions cutanées sévères. Le titulaire de l'AMM a proposé d'ajouter ces effets indésirables et les mises en garde associées aux sections 4.4 et 4.8 du RCP, ce qui a été fait en Europe le 21 Aout 2015. Les réactions cutanées sévères ont également fait l'objet d'une lettre aux professionnels de santé[33].

Les effets indésirables suivants ont été ajoutés au RCP :

- o Hypersensibilité (« peu fréquent »)
- o syndrome de Stevens-Johnson (SJS) (de fréquence « rare »)
- o pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (de fréquence « rare »)
- o érythèmes polymorphes (EP) (de fréquence « rare »)

La rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi » indique également que « Des réactions cutanées graves (syndrome de Stevens Johnson et pustulose exanthématique aiguë généralisée) ont été rapportées chez des patients traités par REMINYL ou REMINYL LP. Il est recommandé que les patients soient informés des signes cliniques de ces réactions cutanées graves, et que l'utilisation de REMINYL et REMINL LP soit arrêtée dès l'apparition des premiers signes de rash cutané. »

Risque de convulsions : l'information a été renforcée comme suit :

- o ajout à la rubrique « effets indésirables » : crises convulsives (peu fréquent)
- o modification de l'information à la rubrique mises en garde et précautions d'emploi : « Des crises convulsives ont été rapportées avec la galantamine. L'activité épileptiforme peut également être une manifestation de la maladie d'Alzheimer. Dans de rares cas, une augmentation de l'activité cholinergique peut aggraver des symptômes extrapyramidaux. Dans une analyse poolée d'études contrôlées versus placebo chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer traités par galantamine, des événements indésirables cérébrovasculaires ont été peu fréquemment observés. Ceci doit être pris en compte lors de l'administration de galantamine à des patients présentant une pathologie cérébrovasculaire. »

[33] Bromhydrate de galantamine (REMINYL et génériques) - Nouvelle mise en garde : réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson et pustulose exanthématique aigue généralisée). Information destinée aux médecins généralistes, spécialistes en neurologie, gériatrie, psychiatrie et pharmaciens. Lettre aux professionnels de santé. Information transmise sous l'autorité de l'ANSM, octobre 2015.

Décès sous galantamine
Selon le RCP : « le bénéfice de la galantamine n'a pas été démontré chez les patients présentant d'autres types de démences ou d'autres types de troubles cognitifs. Dans deux études cliniques d'une durée de 2 ans réalisées chez des patients présentant des troubles cognitifs légers (troubles légers de la mémoire ne remplissant pas les critères d'une maladie d'Alzheimer), la galantamine n'a pas démontré de bénéfice dans le ralentissement du déclin cognitif ou dans la diminution du taux de conversion vers la démence. Le taux de mortalité a été significativement plus élevé que celui du groupe placebo : 14/1026 patients (1,4 %) traités par la galantamine et 3/1022 (0,3 %) patients traités par le placebo. Les décès ont été dus à des causes diverses. Environ la moitié des décès du groupe galantamine semble résulter de diverses causes cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et mort subite). La pertinence clinique de ces observations pour le traitement des patients présentant une maladie d'Alzheimer n'est pas connue.
Aucune augmentation de la mortalité n'a été observée dans le groupe de la galantamine lors d'une étude à long terme, randomisée, contrôlée versus placebo menée chez 2 045 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer légère à modérée. ».

PGR
Risques importants identifiés :
- Prolongation de l'intervalle QT/Torsade de Pointes
- Confusion de nom de médicament
- Trouble de conduction cardiaque: Bradycardie
- Affection du système nerveux: Convulsion
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Réactions cutanées sévères
- Hypersensibilité
- Perte de poids
- Syncope

Risques importants potentiels:
- Affections du rein et des voies urinaires: Fuite urinaire
- Affections cardiaques: Prolongation de l'intervalle QT et Arythmies associées
- Ulcère gastro-intestinal
- Asthme
- Bronchopneumopathie chronique obstructive

Informations manquantes:
- Grossesse/allaitement
- Utilisation chez l'enfant.

Autre information
Suite à plusieurs cas d'allongements de l'intervalle QT liés à la prise de galantamine notifiés en Allemagne, la Commission des médicaments allemande (Germany's Drug Commission, AkdA) a adressé en 2015[34] une recommandation aux médecins prescripteurs les informant de surveiller l'ECG des patients sous galantamine en cas de survenue de chutes notamment. Il est aussi recommander d'éviter l'association de la galantamine à d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.

6.1.3 Rivastigmine (EXELON)

Données des études cliniques

- **Etude observationnelle REFLEX (réalisée par Novartis)**

Cette étude prospective réalisée en France entre mai 2012 et février 2014 a eu une durée de 24 semaines. Parmi les 418 patients de la population de tolérance, 239 ont reçu la rivastigmine, 113

[34] Aus der UAW-Datenbank. QT-Verlängerung unter Galantamin. ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT. Deutsches Ärzteblatt , Jg 112, Heft 16, 17. April 2015.

un autre IAChE et 66 la mémantine. Au total, 87 (20,8%) patients ont arrêté prématurément leur traitement dont 46 (19,2%) dans le groupe rivastigmine, 32 (28,3%) dans le groupe autre IAChE et 9 (13,6%) dans le groupe mémantine. En moyenne, la posologie a été de 6,8 ± 2,7 mg/j de rivastigmine (gélule) et de 8,1 ± 2,2 mg/j de rivastigmine (patch), de 8,1 mg/j de donépézil, 13,8 ± 4,9 mg/j de galantamine et 16,9 ± 4,9 mg/j de mémantine. La durée de suivi moyenne sous traitement a été de 165,5 ± 55 jours dans le groupe rivastigmine, de 147,7 ± 70,5 jours dans le groupe autre IAChE et de 172,0 ± 51,0 jours dans le groupe mémantine. Au total, les arrêts de traitement dus à la survenue d'EI ont concerné 59 patients (14,11%), dont 34 (14,2%) du groupe rivastigmine. Trois décès ont été rapportés au cours de l'étude, dont 2 dans le groupe rivastigmine sous forme transdermique. Un des décès suite à une défaillance cardiaque, a été considéré comme relié au traitement par l'investigateur. Concernant la rivastigmine, lors de la visite d'inclusion, 1,3% des 379 patients de la population analysable recevaient rivastigmine sous forme orale et 54,9% sous forme transdermique. Lors de la visite de suivi, ces proportions ont été respectivement de 3,2% et 53,3%. Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe rivastigmine (forme orale et transdermique) ont été de types cutanés (érythèmes [3,3%], prurits [2,5%], dermatites allergiques [2,1%] et réactions cutanées [2,1%]) et gastro-intestinaux. Les EI cutanés ont été plus rapportés uniquement chez les patients recevant de la rivastigmine. Les troubles gastro-intestinaux et du système nerveux ont été moins fréquents chez les patients recevant la rivastigmine (respectivement 4,6 % per os et 3,3% en patch) que chez ceux recevant un autre IAChE.
Au total, 25 EIG ont été rapportés chez 10 patients sous rivastigmine, dont 23 avec la forme transdermique. Le seul EIG inattendu considéré comme relié au traitement par l'investigateur a été la défaillance cardiaque.

- **Etude observationnelle AXER (réalisée par Novartis)**

Méthodologie

Son objectif était d'évaluer l'observance et la satisfaction globale du soignant ou de l'aidant chez des patients recevant un IAChE sous forme orale (donépézil, galantamine, rivastigmine) ou la rivastigmine en dispositif transdermique. Les patients avaient déjà reçus un médicament (substitution) ou non (de novo). L'étude a été réalisée auprès d'un échantillon représentatif de médecins spécialistes qui devaient assurer le recueil prospectif des données sur la base du dossier médical du patient. L'observance du traitement et la satisfaction de l'aidant ont été obtenus à l'aide d'un questionnaire de l'aidant sur 10 points.

Résultats

Au total, 683 patients ont été inclus dans l'étude par 171 investigateurs. La population analysable comprend 524 patients. Parmi ces 524 patients, 100 (19,1%) ont arrêté prématurément le traitement étudié, dont 56 (19,1%) dans le groupe rivastigmine dispositif transdermique. Il s'agit majoritairement de femmes (70,4%), d'âge moyen 81,9 ans et avec un score MMSE moyen de 18,1 points. La maladie d'Alzheimer était diagnostiquée depuis 2,3 ans en moyenne. Les posologies administrées ont été conformes au RCP. Au total, 121 (18%) des patients ont eu au moins un EI, dont 74 (19,5%) dans le groupe rivastigmine transdermique. Les arrêts prématurés dus à des EI ont concerné 30 patients (10,2%) dont 17 (4,5 %) pour EI cutanés dans le groupe rivastigmine transdermique. Il y a eu 18 sur 32 EIG pouvant être reliés au traitement et non décrits au RCP de EXELON (douleurs thoraciques, hypotension).

- **Etude observationnelle réalisée au Canada (étude EMBRACE, Gauthier, 2013)**

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, ouverte réalisée entre novembre 2008 et décembre 2011 et d'une durée de 18 mois chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. Les patients naïfs de traitement par IAChE ou ayant reçu précédemment un IAChE par voie orale, ont reçu de la rivastigmine par voie transdermique à un dosage de 4,6 mg/24h ou 9,5 mg/24h. Au total, les 969 patients (62% de femmes) inclus dans la population ITT étaient âgés de 80,2 ans en moyenne et été pris en charge traités à domicile ou en institution. Les scores moyens SMMSE et GDS à l'inclusion étaient respectivement de 21,8 (ET=3,98) et 4,2 points (ET=0,61). Parmi eux, 297 patients avaient précédemment reçu un IAChE, 41,2% du donépézil, 37,8% de la rivastigmine en gélule, 10,5% de

la galantamine, 1% de la mémantine en monothérapie ; 9,5% avaient été traités par plus d'un traitement. Il y a eu 220 patients (18,3%) qui ont arrêté prématurément le traitement pour cause d'effets indésirables (380 rapportés). Les plus fréquents conduisant à l'arrêt de la rivastigmine ont été prurit (4,0%), érythèmes (2,9%), nausées (2,5%), rash (1,9%), réactions cutanées (1,7%), érythèmes au site d'application (1,6%), vomissements (1,3%), baisse de l'appétit (1,1%) et des vertiges (1,0%). Un total de 25 décès a été rapporté, aucun n'ayant été considéré par le médecin traitant comme relié à la rivastigmine.

- **Etude Cumbo E, Ligori LD, 2014.**

Dans cette étude prospective, longitudinale, randomisée, ouverte d'une durée de 1 an, 177 patients ont été randomisés dans un des 4 groupes de traitements : rivastigmine (n=46), donépézil (n=42), galantamine (n=41) et mémantine (n=48). Les posologies administrées ont été conformes au RCP (12 mg/j pour la rivastigmine, 10 mg/j pour le donépézil, 24 mg/j pour la galantamine et 20 mg/j pour la mémantine). Les patients, majoritairement des femmes (54,2%), étaient âgés de 78,5 ans en moyenne. Les scores MMSE moyens étaient compris entre 16,2 et 16,4. Au total, 146 patients (78,2%) ont terminé l'étude. Des effets indésirables ont été rapports chez 41,7% (20/48) des patients du groupe mémantine, 54,8% (23/42) des patients du groupe donépézil, 43,5% (20/46) du groupe rivastigmine, et 43,3% (19/41) du groupe galantamine. Les EI les plus fréquents ont été l'agitation, puis la confusion, l'insomnie, des nausées. Ces effets ont été transitoires.

Données de pharmacovigilance

Les données de quatre PSUR couvrant la période du 1er février 2011 au 31 janvier 2015 sont disponibles depuis la réévaluation de 2011.

Tableau 3 : estimations de l'exposition à EXELON au cours de la période du 01/02/2011 au 31/01/2015

Numéro du PSUR / Période couverte	Estimation de l'exposition en patients-années	
	Forme orale	Forme transdermique
PSUR 20 : 1er février 2011 au 31 janvier 2012	276 000	617 000
PSUR 21 : 1er février 2012 au 31 janvier 2013	196 563	676 050
PSUR 22 : 1er février 2013 au 31 janvier 2014	145 054	752 132
PSUR 23 : 1er février 2014 au 31 janvier 2015	135 475	769 321
Données cumulées	5 194 565	3 912 326

Source : données du laboratoire NOVARTIS

Selon les données du laboratoire, de façon cumulative jusqu'au 31 janvier 2015, 37 744 cas individuels suspects ont été notifiés dont 2 770 cas graves.
Sur la base des données des études cliniques, de la revue des PSUR et/ou après avis du PRAC, plusieurs effets indésirables ont été ajoutés au RCP (cf. ci-dessous).

Modifications du RCP et PGR

Depuis la réévaluation de 2011, des modifications au RCP ont été apportées. Elles concernent :
- l'ajout des effets indésirables suivants dans la rubrique 4.8 : cauchemars, diminution de l'appétit, anxiété, déshydratation, hépatite, dermatite allergique, maladie du sinus, agressivité, impatience, incontinence urinaire, hyperactivité psychomotrice, érythème, urticaire, vésicules ;
- l'ajout dans la rubrique 4.4 de mises en garde sur le risque de torsades de pointes, sur les réactions cutanées et l'ajout de précautions d'emploi pour les populations à risque (insuffisants rénaux ou hépatiques) et pour les patients de poids inférieur à 50 kg sur la survenue d'effets indésirables ;
- l'ajout dans la rubrique 4.5 des interactions avec les bêtabloquants et le métoclopramide, et du risque existant avec les médicaments favorisant l'apparition de torsades de pointes.

Le PGR : il a été également mis à jour suite aux recommandations du PRAC du 5 septembre 2013. L'insuffisance rénale aiguë et la déshydratation ne sont plus surveillées comme des risques à part entière dans le cadre du PGR, mais seront désormais analysés comme complications des surdosages et des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, vomissement et nausées) quand ils sont associés à ces risques. Il n'y a pas eu d'autres modifications de la liste des risques pendant la période de référence.

Tableau 4 : risques importants identifiés et potentiels figurant au PGR européen n°8.3

Classification	Risques
Risques importants identifiés	Symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée), y compris leurs complications comme la déshydratation et l'insuffisance rénale
	Aggravations des symptômes extrapyramidaux dans la maladie de Parkinson
	Pancréatites
	Arythmies cardiaques
	Exacerbations d'un asthme et d'une BPCO
	Réactions au site d'application et irritations (pour le patch)
	Hypertension
	Ulcérations gastro-intestinales, hémorragies et perforations
	Convulsions
	Hallucinations
	Syncopes et pertes de conscience
	Erreurs médicamenteuses et mésusage (pour le patch)
	Troubles hépatiques
	Réactions cutanées sévères (réactions bulleuses)
Risques importants potentiels	Infarctus du myocarde
	Accidents vasculaires cérébraux
	Infections pulmonaires
	Décès

Risques particuliers

- Troubles cardiovasculaires
  - Infarctus du myocarde

L'analyse cumulative a identifié 789 observations rapportant un infarctus du myocarde chez des patients sous EXELON.

- Accident Vasculaire Cérébral (AVC)

L'analyse cumulative a identifié 1 976 cas d'AVC chez des patients sous EXELON. Le taux de notification a augmenté dans les PSUR de la période couverte, en raison de l'augmentation des notifications sollicitées dans le cadre de programmes-orientés-patients. Le degré de sévérité des cas est resté stable.

- Arythmies cardiaques

L'analyse cumulative a identifié 3 795 cas d'arythmies cardiaque chez des patients sous EXELON. Après réévaluation, le PRAC a récemment conclu que la rivastigmine peut provoquer une bradycardie qui constitue un facteur de risque d'apparition de torsades de pointes, principalement chez les patients ayant des facteurs de risque. La prudence est recommandée chez ces patients. Une mise en garde sur le risque de torsades de pointes a été ajoutée dans la rubrique 4.4 du RCP.
.

- Infections pulmonaires

L'analyse cumulative a identifié 1 607 cas d'infections pulmonaires. La fréquence de notification et le degré de sévérité de ces événements sont restés globalement stables au cours des PSUR. Ce risque n'apparait pas dans le RCP.

- Erreurs médicamenteuses et mésusage du patch transdermique

L'analyse cumulative a identifié 2 714 cas d'erreurs médicamenteuses et de mésusage. Parmi ces cas figurait un nombre significatif d'erreurs médicamenteuses comme la prescription simultanée de patchs, des instructions de couper les patchs pour adapter la dose ou l'oubli de retrait du patch. Des mesures additionnelles à la pharmacovigilance de routine ont été mises en place afin de surveiller étroitement les erreurs médicamenteuses et le mésusage des patchs d'EXELON :

- utilisation depuis novembre 2012 d'une checklist pour optimiser la documentation des cas d'usage multiple de patch conduisant à un surdosage de rivastigmine ;
- mise en place en 2014 d'une étude observationnelle d'utilisation (« *Drug Utilization Study* » n°ENA713D2409) dont les résultats finaux ne sont pas encore disponibles (prévues fin 2016).

Des mesures de minimisation du risque ont également été prises afin de prévenir un usage inadapté de la forme transdermique d'EXELON. Il s'agit de la distribution à la demande en 2013 d'un carnet-patient aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens, pour distribution aux patients.

A noter que le RCP et la notice-patient indiquent également les modalités d'utilisation des patchs, en précisant notamment qu'un seul patch doit être mis en place pour 24h et qu'il ne doit pas être découpé.

6.1.4 Mémantine (EBIXA)

Données des études cliniques

- Les données de tolérance des études comparatives (Howard R, 2012 et Fox C, 2012) ne modifient pas le profil de tolérance connue de la mémantine.

Données de pharmacovigilance

- Depuis 2011, les données des PSUR couvant la période du 16 septembre 2011 au 15 septembre 2015 sont disponibles. Depuis la première commercialisation d'EBIXA en août 2015, l'exposition à la mémantine s'élèverait à 12 415 568 patients-années (données du laboratoire).
- Les troubles hépatiques sont désormais considérés comme un risque important identifié.

Modifications du RCP et PGR

- Selon le RCP, « au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1 784 patients traités par EBIXA et 1 595 patients sous placebo, la fréquence globale des événements indésirables pour EBIXA ne différait pas de celle du placebo ; les événements indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée. Les événements indésirables les plus fréquents avec une incidence supérieure dans le groupe EBIXA par rapport au groupe placebo ont été : sensations vertigineuses (6,3 % vs 5,6 %, respectivement), céphalée (5,2 % vs 3,9 %), constipation (4,6 % vs 2,6 %), somnolence (3,4 % vs 2,2 %) et hypertension (4,1 % vs 2,8 %). »
- Les effets indésirables suivants ont été ajoutés au RCP de EBIXA :
    - **troubles de l'équilibre** (fréquents)
    - **élévation des tests de fonction hépatique** (fréquents)
    - **hépatite** (fréquence indéterminée).
- Des cas isolés de pancréatites avaient été rapportés au cours du suivi de pharmacovigilance.

6.1.5 Autre données de tolérance

Risques spécifiques liés aux IAChE (donépézil, galantamine, rivastigmine) :

- **données françaises d'un centre régional de pharmacovigilance[35]**

Le Centre régional de pharmacovigilance de Limoges a analysé les notifications d'effets indésirables (EI) cardiovasculaires des trois IAChE de 1998 à 2010. Ont été recensés 395 EI chez 324 patients âgés en moyenne de 81 ans, sachant que 78% ont été considérés comme graves (12% de décès ou de mise en jeu du pronostic vital). La gravité n'a pas différé entre les trois médicaments. A noter que 59% des patients concernés n'avaient pas d'antécédent de troubles cardiovasculaires. Ces cas pourraient être liés également à la prise d'autres médicaments néanmoins. En dehors d'un abstract présenté lors des 33ème journées de pharmacovigilance, il n'y a pas eu de publication de ce travail, ce qui en limite l'analyse.

[35] Crépin S et al. Cardiovascular effects of cholinestrase inhibitors in France. Analysis of data reporterd from 1998 to 2010. 33ème journée de Pharmacovigilance. Dijon : 4-6 avril 2012. Fundamental Clin Pharmacol 2012;26:22-23 (abstract).

- **étude Howes LG, 2014**[36]

Une revue de 2014 des effets indésirables des IAChE avait confirmé l'existence d'un risque accru de syncope et de bradycardie sous IAChE, ainsi que des cas rapportés de troubles du rythme graves (prolongation de l'intervalle QT, torsades de pointes, tachycardie ventriculaires).

- **étude Kröger, 2015**[37]

L'objectif de cette étude était de décrire les effets indésirables (nature, fréquence, gravité) notifiés sous IAChE, entre 1998 (début de commercialisation du premier IAChE) et 2013, par les centres nationaux de pharmacovigilance de tous les pays dans la base de données internationales de l'OMS dénommé VIGIBASE.
Un total de 18 955 EI, correspondant à 43 753 événements indésirables, provenant de 58 pays ont été analysés. Les centres ayant notifiés étaient localisés majoritairement en Europe (47,6%) et en Amérique du Nord (40,4%). Les patients ayant subi ces EI ont été majoritairement des femmes (60,1%) et avaient un âge moyen de 77,4 ans (+/- 9,1) ans. Ce sont la rivastigmine et le donépézil qui ont fait l'objet le plus d'EI notifiés (41,4% des notifications pour chacun de ces médicaments).
Les EI les plus fréquents ont été des troubles neuropsychiatriques (31,4%), gastro-intestinaux (15,9%), généraux (11,9%) et cardiovasculaires (11,7%). Au cours de la période d'observation, les EI les plus graves ont été des troubles neuropsychiatriques (34,0%), gastro-intestinaux (14,0%), généraux (14,0%), cardiovasculaires (12,6%) et digestifs (11,6%). Des erreurs médicamenteuses ont été rapportées dans 2,0% de ces cas graves. Un décès est survenu dans 2,3% des cas notifiés. Les auteurs de ce travail, le premier de ce genre publié depuis la commercialisation des IAChE, notent que les EI graves cardiovasculaires ont été probablement sous-estimés jusqu'à présent. Ils incitent à la prudence lors de la prescription de ces médicaments, d'autant que les patients ayant une maladie d'Alzheimer sont fréquemment fragiles et reçoivent d'autres médicaments.

Risque d'interactions médicamenteuses sous IAChE :
Une étude conduite par la revue française Prescrire[38] a cherché à évaluer le risque d'interactions médicamenteuses sous médicaments anti-Alzheimer en France. L'étude a été réalisée, après accord de l'Institut des données de santé, à partir des données de la Sécurité sociale sur la période 2003-2011. Selon ces données, les médicaments ont été délivrés plus de 6 mois chez environ 3 patients sur 4. Selon les données de l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB), 4 148 patients âgés de plus de 60 ans ont eu une dispensation d'un des trois IAChE durant cette période. Des données récoltées, il ressort que :

- 44% de ces patients ont reçu au moins une fois le même mois une dispensation d'un IAChE et d'au moins un autre médicament bradycardisant.
- 33% de ces patients ont reçu au moins une fois le même mois la dispensation d'un IAChE et d'un neuroleptique.
- 13% de ces patients ont reçu au moins une fois le même mois la dispensation d'un IAChE, d'un autre médicament bradycardisant et d'un neuroleptique.
- 8% de ces patients ont reçu au moins une fois le même mois la dispensation d'un IAChE et d'un médicament atropinique à visée urinaire (antagonisme des effets pharmacologiques).
- La mortalité dans le mois suivant la dernière dispensation a été de 13% parmi les patients exposés moins de 6 mois, et de 39% parmi ceux exposés 2 ans ou plus ($p< 0,0001$). A noter que les patients exposés 2 ans ou plus ont été plus jeunes au moment du décès (84,7 ans) que ceux exposés moins de 6 mois (86,2 ans).

[36] Howes LG. Cardiovascular effects of drugs used to treat Alzheimer's disease. Drug Saf 2014;37:391-5.
[37] Kröger E et al. Adverse Drug Reactions Reported With Cholinesterase Inhibitors: An Analysis of 16 Years of Individual Case Safety Reports From VigiBase. Ann Pharmacother 2015;49:1197-206.
[38] Maladie d'Alzheimer : trop de patients exposés aux interactions médicamenteuses avec les anticholinestérasiques en France. Rev Prescr 2014;364 :114.

06.2 Dans le traitement d'une démence associée à la maladie de Parkinson (rivastigmine par voie orale)

- Etude Emre, 2014[39] :

Cette étude prospective, d'une durée de 76 semaines, avait pour objectif principal d'évaluer l'incidence des effets indésirables relatifs aux symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (tremblements, rigidité, bradykinésie et chutes) chez les patients recevant de la rivastigmine per os (ou en dispositif transdermique, hors AMM) ainsi que le taux d'interruption du traitement dues à la survenue d'effets indésirables. Les patients, majoritairement des hommes (70,2%), étaient âgés de 72,4 ans en moyenne et avaient un score MMSE de 20,9. La durée depuis l'apparition du premier symptôme de la maladie de Parkinson était de 9,7 ans en moyenne.

L'incidence des EI dus à une détérioration des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson a été de 36,1% (IC95% [30,6 ; 41,8]) dans le groupe rivastigmine par voie orale. Les tremblements ont été l'EI le plus fréquemment rapporté (24,5%, IC95 [19,7 ; 29,8]). Les arrêts de traitement pour cause de détérioration des symptômes moteurs ont concerné 4,4% des patients du groupe rivastigmine par voie orale (IC95% [2,4 ; 7,4]) ; le plus souvent, les tremblements en étaient à l'origine (2,4%, IC95% [1,0 ; 4,8]). Par ailleurs, 93,2% des patients du groupe rivastigmine par voie orale ont rapporté au moins un EI. Les plus fréquents ont des nausées (40,5% des cas), des tremblements (24,5%), des chutes (17,0%) et des vomissements (15,3%). Des EIG (effets indésirables graves) ont été rapportés chez 29,6% des patients. A noter que l'autonomie des patients s'est dégradée à partir de la 24ème semaine de suivi (selon l'évolution du score ADSC-ADL).

[39] Emre M et al. Long-term Safety of Rivastigmine in Parkinson Disease Dementia: An Open-Label, Randomized Study. Clin Neuropharm 2014;37: 9–16.

07 DONNEES PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUES

Rappel des conclusions des derniers avis de la Commission

- Réévaluation de 2011 (avis du 19 octobre 2011) :

Des données d'utilisation confirmant le risque d'effets indésirables du fait de la polymédication habituelle chez les patients concernés Selon les données d'utilisation analysées, les conditions de prescription sont en général conformes aux AMM (indication, posologie). Cependant, bien que son intérêt ne soit pas démontré, la part des bithérapies associant un IAChE à la mémantine n'est pas négligeable. Les co-prescriptions avec des psychotropes sont aussi rapportées fréquemment. La polymédication, observée fréquemment chez ces patients, expose au risque d'interactions médicamenteuses. Le risque d'effets indésirables, notamment dans le domaine cardiovasculaire et neuropsychiatrique, est alors accru. Les données épidémiologiques concernant l'impact des médicaments spécifiques de la MA sur la morbi-mortalité, la qualité de vie, le retard à l'entrée en institution, le passage à un stade de sévérité ultérieur, le fardeau de l'aidant sont insuffisantes pour conclure à un impact favorable sur la santé publique.

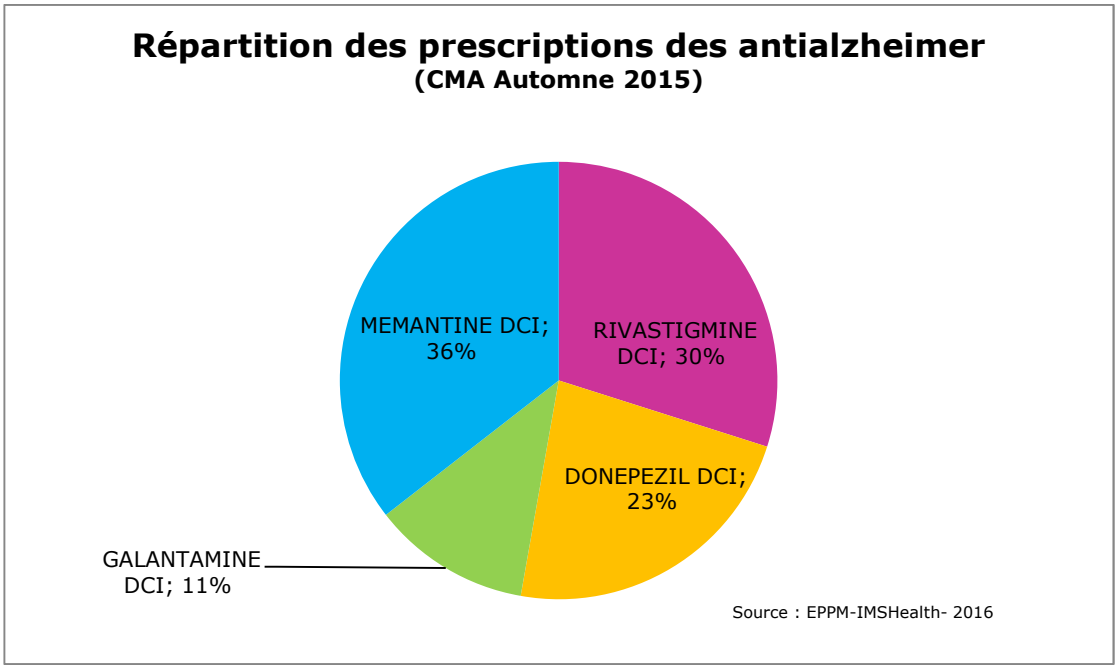
07.1 Actualisation des données d'utilisation

Analyse des prescriptions des anti-Alzheimer

Les données sont issues de l'EPPM de la Société IMS-Health, en cumul mobile annuel à l'automne 2015 (Octobre 2014-Septembre 2015). Les années 2012, 2013, 2014, 2015 correspondent à des cumuls mobiles annuels aux automnes 2012, 2013, 2014 et 2015.

I) Données de prescriptions du donépézil, galantamine, mémantine, et rivastigmine en DCI :

Selon les données issues de l'EPPM, à l'automne 2015 en cumul mobil annuel (Octobre 2014-Septembre 2015), le nombre de prescriptions des spécialités de la classe ATC : N07D (rivastigmine, donépézil, galantamine, mémantine) a été de 1 257 328 (tous dosages et formes confondus). Ces prescriptions étaient réparties de la façon suivante :



Depuis 2012, les prescriptions décroissent, avec une évolution entre 2012 et 2015 de -16% excepté pour les spécialités à base de rivastigmine, dont les prescriptions ont augmenté de 18% au cours de ses quatre dernières années. La plus forte baisse concerne les spécialités à base de galantamine - 85% sur quatre ans.

DCI	% Evolution 2012-2015 des prescriptions
Donépézil	-31%
Galantamine	-85%
Memantine	-21%
Rivastigmine	18%

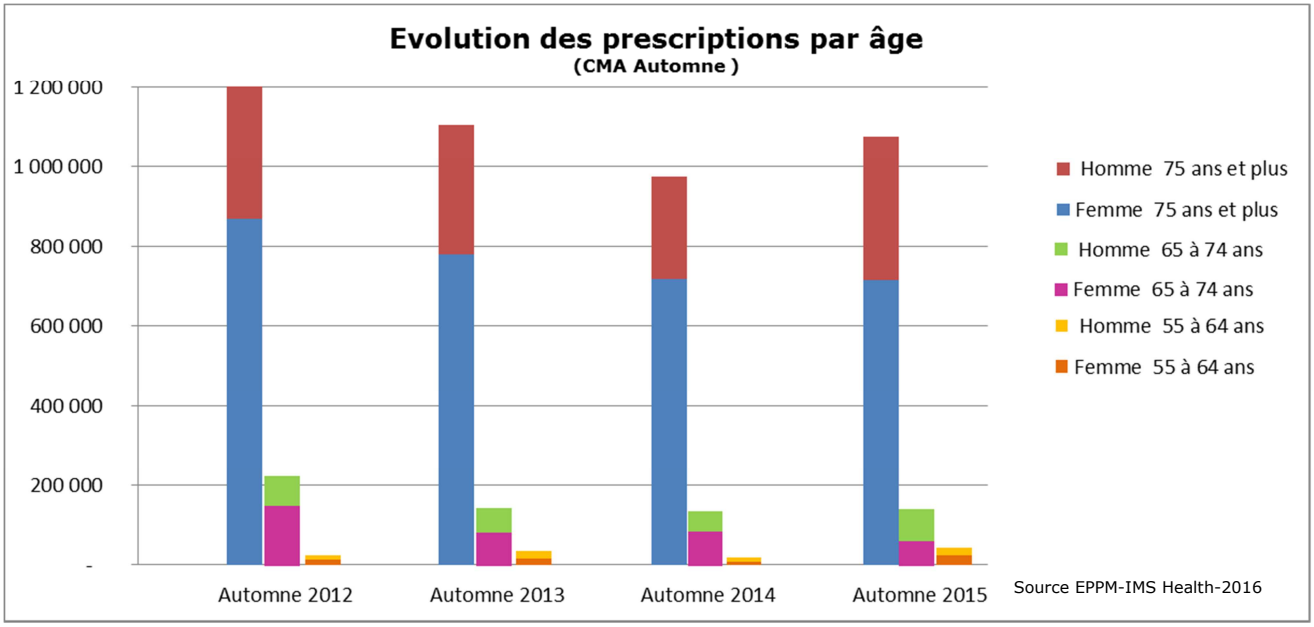
De plus, selon les données de l'assurance Maladie[40], les anti-Alzheimer ont enregistré une baisse importante des dépenses de remboursement en 2014 (– 16,5%).

II) Caractéristiques de prescripteurs :

Quelle que soit l'année, la majorité des prescriptions (90%) a été réalisée par des médecins généralistes, suivi de neurologues (8%) et de psychiatres (2%).

III) Caractéristiques des patients :

Quelle que soit l'année, les médicaments anti-Alzheimer ont été plus fréquemment prescrits à des femmes (+ 65% des prescriptions).



En moyenne sur ces 4 années, les patients âgés de plus de 75 ans ont représenté près des trois quart des prescriptions totales (+84%), ceux âgés de 65 à 74 ans représentant environ 10 % des prescriptions totales.

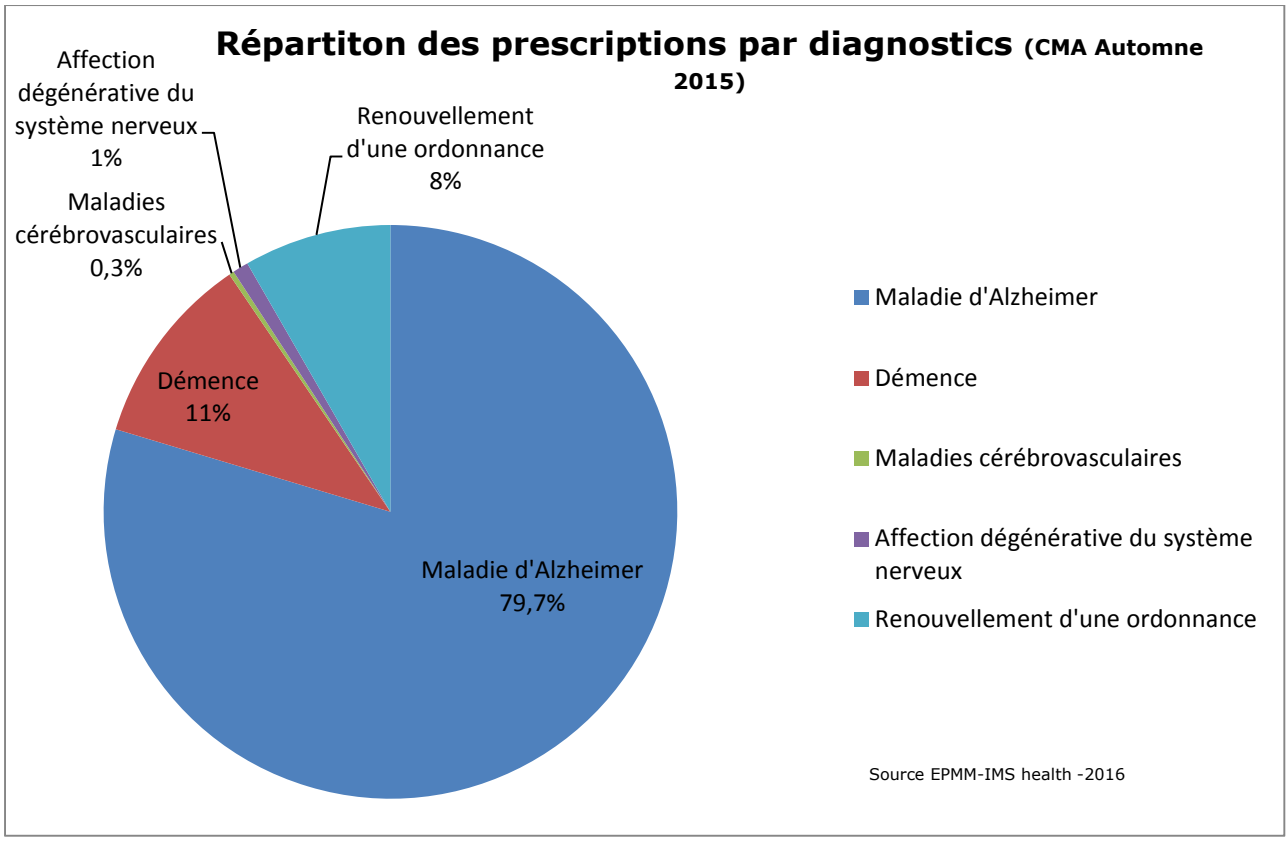
Depuis 2012, une diminution des prescriptions est observée chez les patients âgés de plus 65 ans, avec une évolution entre 2012 et 2015 variant de -13 % à -37% ; la plus forte baisse concernant les prescriptions pour les patients âgés de 65 à 74 ans. Cependant, le phénomène inverse s'observe chez les patients âgés de 55 à 64 ans avec une croissance de 76% entre 2012 et 2015.

[40] Dépenses de médicaments de l'année 2014 et du premier semestre 2015. Assurance Maladie, 15 octobre 2015.

IV) Les diagnostics, les co-prescriptions et les co-traitements :

i) Les diagnostics

A l'automne 2015 en CMA, les spécialités ont été majoritairement prescrites dans la maladie d'Alzheimer (CIM 10 : G319) (80% des prescriptions) suivi des démences (CIM 10 : F03, F019) dans 11 % des cas, les renouvellements d'ordonnances et affections dégénératives du système nerveux (CIM 10 : G319, G318) ont représenté respectivement 8%, et 1% des prescriptions totales.



ii) Les co-prescriptions

Les co-prescriptions correspondent aux différentes spécialités qui ont été prescrites sur la même ordonnance que celle à l'origine de la prescription des anti-Alzheimer de la classe ATC N07D.

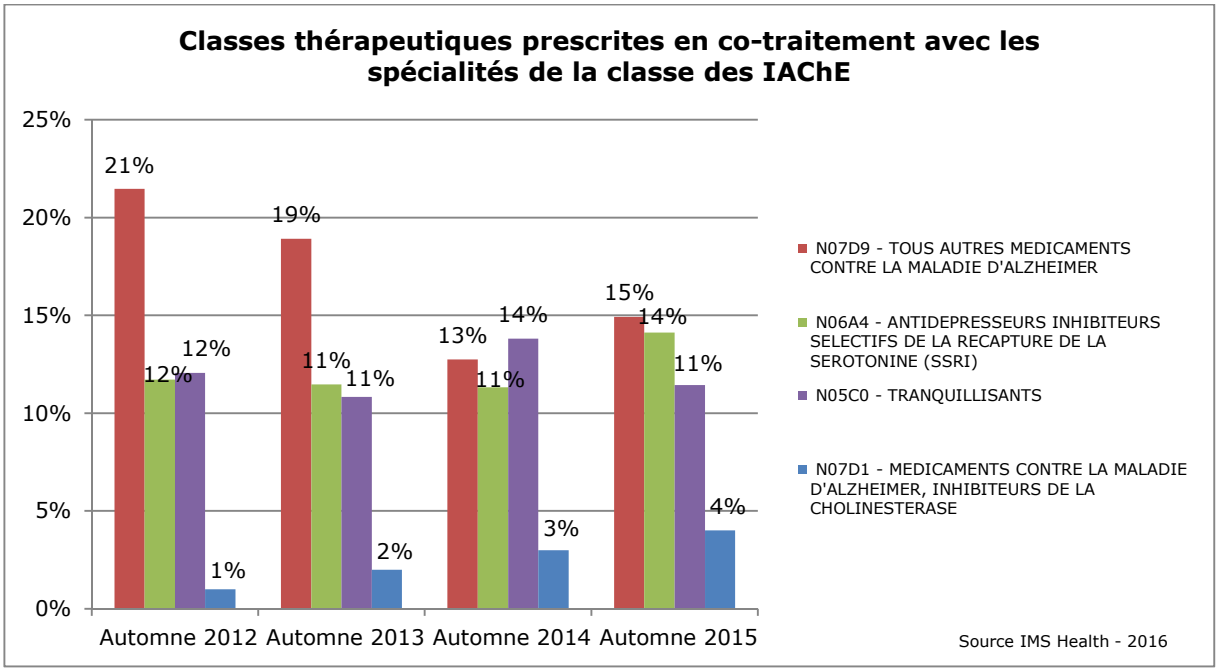
- Co-prescriptions avec les spécialités de la classe ATC N07D1 : A l'automne 2015, les médicaments de la classe des inhibiteurs de la cholinestérase (N07D01) ont été le plus fréquemment co-prescrites avec des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (N06A04), des tranquillisants (N05C) et des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase dans près de 20% des prescriptions. Les spécialités des classes : autres anti-Alzheimer (N07D09), statines (C10A01), non narcotiques et antipyrétiques (N02B), bétabloquants non associés (C07A) ont été co-prescrites dans plus de 10% des prescriptions. En 2012, 2013, 2014, les mêmes classes les plus fréquemment co-prescrites se retrouvaient mais avec des répartitions différentes.
- Co-prescriptions avec les spécialités de la classe ATC N07D9 : A l'automne 2015, les médicaments anti-Alzheimer (N07D09) étaient le plus fréquemment co-prescrites avec des médicaments anti-Alzheimer à base d'inhibiteurs de la cholinestérase et des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (N06A04) dans environ un quart des prescriptions, dans plus de 15% des prescriptions avec des bétabloquants non associés (C07A), des statines (C10A01). Dans plus de 10% des prescriptions, les tranquillisants (N05C), inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (B01C011) et antagonistes calciques (C08A) étaient en co-prescriptions avec les spécialités de la

classe N07D09. En 2012, 2013, 2014, les mêmes classes les plus fréquemment co-prescrites se retrouvaient mais avec des répartitions différentes.

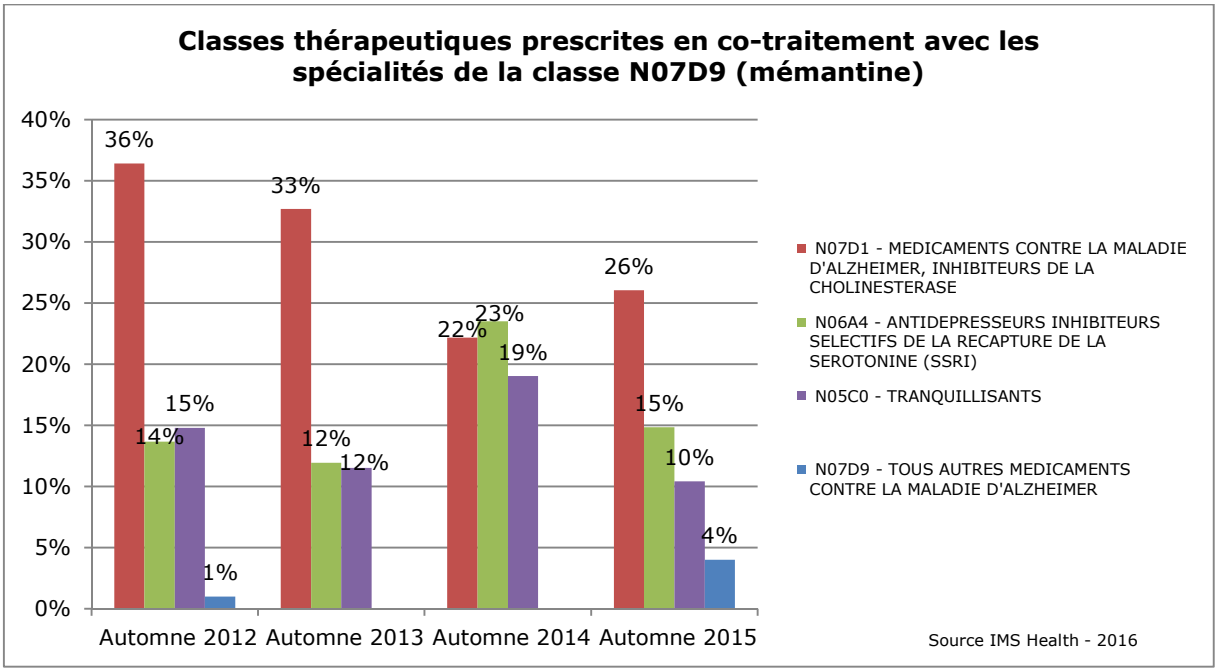
iii) Les co-traitements

Les co-traitements correspondent aux différentes spécialités qui ont été prescrites pour un diagnostic Alzheimer identique que celui à l'origine de la prescription des anti-Alzheimer. Les diagnostics retenus sont G30.0 - Maladie d'Alzheimer à début précoce, G30.1 - Maladie d'Alzheimer à début tardif, G30.8 - Autres formes de la maladie d'Alzheimer, G30.9 - Maladie d'Alzheimer, sans précision, G31.8 - Autres affections dégénératives précisées du système nerveux, G31.9 - Affection dégénérative du système nerveux, sans précision.

- Co-traitement avec les spécialités de la classe ATC N07D1 : quelle que soit l'année, les co-traitements les plus fréquent avec les inhibiteurs de la cholinestérase (N07D1) ont été la mémantine (N07D9), les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (N06A4) et les tranquillisants (N05C). Ces classes thérapeutiques variaient entre 11% et 21 % des co-traitements prescrits. La prescription en co-traitement de plusieurs spécialités appartenant à la classe des IAChE a été faible (3% en moyenne).



- Co-traitement avec les spécialités à base de mémantine : Quelle que soit l'année, les spécialités de la classe ATC N07D9 (autres médicaments contre la maladie d'Alzheimer) ont été prescrites en co-traitement avec les IAChE dans plus de 20% des prescriptions. Les deux autres classes les plus fréquemment prescrites en co-traitement étaient les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (N06A4) et les tranquillisants (N05C). Les co-traitements des spécialités de la classe N07D9 (mémantine) ont représenté moins de 5% des prescriptions selon les années.



07.2 Nouvelles études observationnelles

7.2.1 Donépézil (ARICEPT)

Sans objet.

7.2.2 Galantamine (REMINYL)

- **étude de cohorte américaine (Zhu C et al, 2013[41])**

Cette étude longitudinale a cherché à étudier le lien entre les médicaments anti-Alzheimer (anticholinestérasiques et mémantine) et la mortalité et l'évolution des symptômes fonctionnels (score BDRS) et cognitifs (score MMSE). Le suivi a concerné 201 patients ayant une forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer. Les patients étaient âgés de 76 ans en moyenne (écart type ± 8,1) et avaient un score MMSE moyen de 22 (écart type ± 3,4). Au cours des 6 ans de l'étude, 91,0 % des patients ont été traités par un anticholinestérasique et 40,2 % par la mémantine lors d'au moins une visite annuelle. Sur les 201 patients inclus, seulement 13,6 % des patients déclaraient prendre de la galantamine. Après ajustement sur les caractéristiques des patients, l'utilisation d'un anticholinestérasique a été associée à une meilleure survie (odds ratio=0,409 ; p<0,05) et à un allongement de la dégradation des symptômes cognitifs et fonctionnels. Néanmoins, compte tenu de la nature observationnelle de l'étude, les auteurs concluent que le lien de causalité entre le traitement par anticholinestérasique ou par mémantine et la mortalité n'est pas établi du fait de la non prise en compte des facteurs de confusion. La représentativité de l'échantillon des patients (tous provenaient de trois centres universitaires nord-américains) et la transposabilité de ces observations ne sont pas assurés (nombre de patients suivis a été très faible : 41 patients suivis 2 ans, 34 patients suivis 3 ans, 13 patients suivis 6 ans ; 48,4% des patients sans comorbidité au début du suivi.).

[41] Zhu C et al. Long term associations between cholinesterase inhibitors and memantine use and health outcomes among patients with Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2013:9(6). doi:10.1016/j.jalz.2012.09.015.

- **analyse transversale des données issues de la Banque Nationale Alzheimer (Tifratene K et al, 2012[42])**

Il s'agit d'une analyse transversale des conditions d'utilisation dans la pratique courante des médicaments « anti-Alzheimer » et de la conformité de leur prescription aux recommandations de la HAS de 2008. L'analyse a concerné les patients ayant consulté dans un centre participant à la constitution de la Banque Nationale Alzheimer en 2010. Parmi les 191 919 consultations sur 2010, 18,2 % (34 950 consultations correspondant à 26 809 patients) ont concerné un patient atteint de maladie d'Alzheimer et pour lequel un score MMSE était disponible. Ces patients, majoritairement des femmes (70,6%) avaient un âge moyen de 81,3 ans (±7,6). La répartition des patients par stade de la maladie a été la suivante : 32,6 % au stade léger (score MMSE>20), 51,8 % au stade modéré (score MMSE compris entre 10 et 20) et 15,6 % au stade sévère (score MMSE<10).
Les patients recevaient un médicament anti-Alzheimer dans 76,9 % des cas, par monothérapie avec un anticholinestérasique (dont la galantamine) dans 48,3 % des cas, monothérapie par mémantine dans 14,2 % des cas et par bithérapie (anticholinestérasique + mémantine) dans 14,4 % des cas. Parmi les prescriptions d'un anticholinestérasique, 35,0 % ont concerné un patient ayant une maladie légèrement sévère, 52,3 % un patient ayant une maladie modérément sévère et 12,7 % un patient ayant une maladie sévère.

Les antidépresseurs ont été les médicaments psychotropes les plus prescrits (24,1% de 26 809 patients, et ils ont été plus fréquemment prescrits chez les patients recevant un médicament anti-Alzheimer (26,1%) que chez ceux n'en recevant pas (17,5%). De même, les patients sous bithérapie ont reçu un médicament psychotrope plus fréquemment que les autres. Les patients pris en charge par un CMRR ont reçu moins fréquemment un médicament anti-Alzheimer (70,4%) que ceux pris en charge par CM (78,9%). Les auteurs suggèrent que cette différence pourrait s'expliquer par la mise en œuvre d'alternative non médicamenteuse plus facilement par les CMRR.

Tableau 5 : Fréquence de la prescription des médicaments en fonction du score MMSE selon les données de la Banque Nationale Alzheimer en 2010

Traitement	MMSE≤10 (Sévère)	10<MMSE≤20 (Modéré)	MMSE>20 (Léger)	Total N=26 809
Anticholinestérasique	12,7 % (2 138)	52,3 % (8 783)	35,0 % (5881)	62,7 % (16 802)
Anticholinestérasique en monothérapie	8,3 % (1 076)	50,2 % (6497)	41,5 % (5 375)	48,3 % (12 948)
Mémantine	28,4 % (2 179)	57,0 % (4 364)	14,6 % (1 118)	28,6 % (7 661)
Mémantine en monothérapie	29,3 % (1 117)	54,6 % (2 078)	16,1 % (612)	14,2 % (3 807)
Anticholinestérasique et mémantine en bithérapie	27,6 % (1 062)	59,3 % (2 286)	13,1 % (506)	14,4 % (3 854)

Cette étude montrait qu'en 2010 la prescription différait des recommandations émises par la HAS en 2008 dans 20,7% des cas, avec notamment dans 14,4% des cas la prescription non recommandée d'une bithérapie. De plus, une prescription hors AMM en termes d'indication a été observée dans 12,7 % des cas (anticholinestérasique ne sont pas indiqués aux stades sévères).

L'actualisation de ces données n'a pas été publiée. On ne dispose pas de données permettent de savoir dans quelles mesures les prescriptions se font en tenant compte des recommandations de bon usage émises par la HAS lors de la réévaluation de 2011 (conditions d'arrêt ou de poursuite des traitements notamment).

[42] Tifratene K et al. Use of drug treatments for Alzheimer's disease in France: a study on a national level based on the National Alzheimer's Data Bank (Banque Nationale Alzheimer). Pharmacoepidemiology and drug safety 2012;21:1005-1012.

7.2.3 Rivastigmine (EXELON)

Trois études observationnelles en vie réelle (études AXER, FAST et REFLEX) ont été réalisées par le laboratoire NOVARTIS PHARMA. Il s'agit d'études prospectives, non comparatives, d'une durée de 24 semaines. Ces trois études n'ont pas fait l'objet de publications. Les données de tolérance pertinentes ont été présentées au chapitre des données de tolérance.

- **Données de l'étude observationnelle AXER**

Méthodologie

Cette étude a été réalisée en France entre mai 2010 et juillet 2012. Son objectif était d'évaluer l'observance et la satisfaction globale du soignant ou de l'aidant chez des patients recevant un IAChE sous forme orale (donépézil, galantamine, rivastigmine) ou la rivastigmine en dispositif transdermique. Les patients avaient déjà reçus un médicament (substitution) ou non (de novo). L'étude a été réalisée auprès d'un échantillon représentatif de médecins spécialistes qui devaient assurer le recueil prospectif des données sur la base du dossier médical du patient. L'observance du traitement et la satisfaction de l'aidant ont été obtenus à l'aide d'un questionnaire de l'aidant sur 10 points.

Résultats

Au total, 683 patients ont été inclus dans l'étude par 171 investigateurs. La population analysable comprend 524 patients. Parmi ces 524 patients, 100 (19,1%) ont arrêté prématurément le traitement étudié, dont 56 (19,1%) dans le groupe rivastigmine dispositif transdermique. Il s'agit majoritairement de femmes (70,4%). Les patients ont un âge moyen de 81,9 ans et un score MMSE moyen de 18,1 points. La maladie d'Alzheimer était diagnostiquée depuis 2,3 ans en moyenne. Les posologies administrées ont été conformes au RCP.

Tableau 6 : résultats des scores d'observance et de satisfaction de l'étude AXEPT

Situations de prescription	*De novo*		Substitution		Total	
Traitement évalué :	Rivastigmine patch N=119	IAChE per os N=113	Rivastigmine patch N=73	IAChE per os N=42	Rivastigmine patch N=192	IAChE per os N=155
Observance (score sur 10)	9,5 ± 1,1	9,0 ± 1,6	9,3 ± 1,1	8,2 ± 1,9	9,4 ± 1,1	8 ,8 ± 1,7
Satisfaction (score sur 10)	8,3 ± 1,7	7,0 ± 2,3	7,6 ± 2,4	6,2 ± 2,4	8,0 ± 1,0	6 ,8 ± 2,3

Selon ces données, l'observance et la satisfaction de l'aidant ont été similaires entre les traitements par voie orale par un IAChE et la rivastigmine en dispositif transdermique. Ces résultats, de nature exploratoire, doivent être analysés en tenant compte du fait qu'il n'y a pas eu de calcul du nombre de sujets nécessaires sur la base d'une hypothèse d'effets mais sur la base d'un objectif de précision de la satisfaction moyenne de l'aidant après 6 mois de traitement. Par ailleurs, la taille des effectifs est faible, la proportion de patients interrompant prématurément le traitement à l'étude a été de l'ordre de 20% pour une durée de suivi de 24 semaines maximum. A noter que cette étude ne permet pas de comparer en termes d'observance les formes orale et transdermique de rivastigmine, les résultats des patients du groupe recevant un IAChE par voie orale ayant été regroupés.

- **Données de l'étude observationnelle FAST**

Méthodologie

Cette étude a été réalisée en France entre avril 2009 et octobre 2010. Les patients inclus étaient en échec thérapeutique (non défini par le protocole) ou ne toléraient pas un traitement par IAChE par voie orale (dont la rivastigmine) ou mémantine. Le changement de traitement consistait en l'une des modalités de traitement suivantes :

- monothérapie orale avec un changement de classe thérapeutique (IAChE vers mémantine ou vice versa) ;
- monothérapie de rivastigmine par voie transdermique.
- bithérapie orale (IAChE + mémantine) ;

La comparaison entre ces trois stratégies a porté sur l'évolution de la cognition mesurée par le score MMSE et du fardeau de l'aidant mesurée par le score Mini-Zarit (critères principaux).

Résultats

Tableau 7 : évolution des scores MMSE et mini-Zarit dans l'étude FAST

	Changement de classe par monothérapie orale (N=45)	Bithérapie orale (N=125)	Voie transdermique (rivastigmine) (N=213)
Variation du score MMSE	- 0,2 ± 3,3	- 0,3 ± 2,9	- 0,1 ± 2,6
Variation du score Mini-Zarit	+ 0,0 ± 1,3	+ 0,2 ± 1,0	- 0,1 ± 1,3

Aucune différence cliniquement pertinente n'est mise en évidence sur ces deux critères. Les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence. Sur les 499 patients inclus, les données de seulement 383 patients (76,8%) ont pu être analysées. Il n'y a pas eu d'hypothèse faite au préalable sur les quantités d'effet, la taille des effectifs est très réduite et la durée de suivi est courte (en moyenne moins de 6 mois). De plus l'intérêt de la bithérapie n'a jamais été établi dans une étude de bonne qualité méthodologique. Elle n'est pas recommandée actuellement par la HAS. Cette étude a fait l'objet d'un poster mais pas d'une publication.

- **Données de l'étude observationnelle REFLEX**

Méthodologie

Cette étude a été réalisée en France entre mai 2012 et février 2014. L'objectif principal était d'évaluer l'évolution clinique et le fardeau de l'aidant en fonction de la sévérité de l'atteinte des « fonctions exécutives » (habilités du cerveau permettant l'adaptation à des situations nouvelles, non-routinières) chez des patients ambulatoires recevant une monothérapie par IAChE (dont la rivastigmine) ou mémantine. Il s'agissait de patients n'ayant jamais reçu l'un de ces médicament ou ayant interrompu leur traitement depuis au moins 4 semaines. Les médicaments devaient être prescrits conformément aux RCP (mésusage non repérable compte tenue de ce critère d'inclusion) et bénéficiant du soutien d'un aidant naturel. Les critères principaux de jugement ont été la variation des scores Mini-Zarit et CGI-C selon le niveau d'activités de la vie quotidienne. Parmi les critères secondaires figuraient la variation des scores MMSE et 4-IADL.

Résultats

Cette étude a été menée en France dans 101 centres spécialistes et 13 centres mémoire (« centres experts) et a inclus 437 patients. La population analysée (379 patients) comprend principalement des femmes (60,9%), âgés de 79,6 ans en moyenne.

L'hypothèse testée dans cette étude était celle d'une plus grande sensibilité aux médicaments chez les patients ayant un haut niveau d'atteinte des fonctions exécutives par rapport aux autres. Cette hypothèse ne semble pas de confirmer au vue des résultats présentés sachant que des différences entre les deux populations (haut ou bas niveau) :

Tableau 8 : variation des scores Mini-Zarit et CGI-C dans la population de suivi de l'étude REFLEX

	Bas niveau N=152	Haut niveau N=227	Total N=379
Variation du Mini-Zarit (moyenne, ET)	+0,21 ± 1,4	+0,11 ± 1,4	+0,15 ± 1,4
CGI-C (stable ou améliorée, % de patients)	75,6%	63,6%	68,4%

L'efficacité entre les différents médicaments a été évaluée dans le cadre d'une analyse en sous-groupes :

Tableau 9 : résultats des scores Mini-Zarit, CGI-C, MMSE et 4-IADL dans la population de suivi selon le traitement et le niveau d'atteinte des fonctions exécutives dans l'étude REFLEX

	Rivastigmine (N=212)			Autres IAChE (N=104)			Mémantine (N=63)		
	Total	Bas Niveau	Haut Niveau	Total	Bas Niveau	Haut Niveau	Total	Bas Niveau	Haut Niveau
Variation du Mini-Zarit, moyenne (ET)	+0,02 (1,4)	-0,03 (1,4)	0,00 (1,5)	+0,31 (1,4)	+0,38 (1,3)	+0,25 (1,5)	+0,33 (1,2)	+0,45 (1,3)	+0,25 (1,1)
CGI-C (stable ou améliorée, %)	73,3%	82%	67,7%	66,4%	68,8%	64,4%	55,4%	66,7%	48,7%
MMSE, moyenne (ET)	-0,58 (2,9)	-0,22 (2,4)	-0,82 (3,2)	-1,3 (3,7)	-1,3 (3,4)	-1,3 (3,4)	-0,92 (2,8)	-0,7 (2,2)	-1,1 (3,2)
4-IADL, moyenne (ET)	+0,25 (0,9)	-	-	+0,24 (1,1)	-	-	+0,10 (0,8)	-	-

Une différence en faveur de la rivastigmine et par rapport aux autres IAChE ou à la mémantine est observée uniquement à l'échelle CGI-C.
Ces données ne permettent pas de tirer de conclusion de haut niveau de preuve sur l'efficacité de la rivastigmine en comparaison à celles des trois autres médicaments sur ces critères, compte tenu de la méthodologie retenue (définition non consensuelle du niveau d'atteinte des fonctions exécutives, absence d'hypothèse sur les quantités d'effet, multiplicité des comparaisons effectuées sans ajustement, biais d'indication du fait des indications non superposables des quatre médicaments et absence d'ajustement effectué sur les autres facteurs de confusion possibles, nombre d'arrêt prématuré des traitements à l'étude etc.).

7.2.4 Mémantine (EBIXA)

Le laboratoire a présenté les données de trois études observationnelles ayant étudié la relation entre la prescription de la mémantine (ou des IAChE) et celle des médicaments psychotropes chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer :

- **Etude Vidal JS, 2008[43,44]**

Cette étude a déjà fait l'objet d'une évaluation par la commission[45] qui avait conclu pour rappel comme suit : « La question d'un possible impact de la prescription de la mémantine sur celle des psychotropes a été discutée : cette étude a montré qu'une forte proportion de patients était co-traitée par des psychotropes ; le taux de co-prescriptions, notamment des neuroleptiques, après mise sous mémantine n'a pas baissé mais s'est stabilisé à un niveau élevé, sans redescendre au niveau observé juste avant la mise sous mémantine. On notera que cette stabilisation a été observée pour toutes les classes de psychotropes (anxiolytique, antidépresseurs, neuroleptiques, hypnotiques), ce qui pose la question de la spécificité de cet effet. Par ailleurs, du fait notamment de l'absence de données sur la consommation des psychotropes chez les patients traités par les autres traitements de la maladie d'Alzheimer (données initialement prévues dans le protocole, mais finalement supprimées du fait de la charge de travail qui en découlait pour l'extraction des données), cette étude ne permet pas d'examiner si l'évolution de la consommation de

[43] Vidal JS, Lacombe JM, Dartigues JF, Pasquier F, Robert P, Tzourio C, Alpérovitch A. Memantine therapy for Alzheimer disease in real-world practice: an observational study in a large representative sample of French patients. Alzheimer Dis Assoc Disord 2008;22:125-30.
[44] Vidal JS, Lacombe JM, Dartigues JF, Pasquier F, Robert P, Tzourio C, Alpérovitch A. Evaluation of the impact of memantine treatment initiation on psychotropics use: a study from the French national health care database. Neuroepidemiology 2008;31(3):193-200.
[45] Avis de réinscription pour EBIXA, 26 novembre 2008.

psychotropes avant et après la mise sous traitement anti-démentiel est spécifique de la mémantine. » Il n'y a pas d'élément nouveau permettant de modifier cette conclusion.

- **Etude Lachaine, 2013[46]**

Il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte rétrospective sur la base de données de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ). Les patients inclus, résidents au Canada dans la province du Québec, avaient un diagnostic de maladie d'Alzheimer et recevaient pour la première fois (« nouveaux utilisateurs ») une prescription de mémantine et/ou d'un IAChE. La prescription d'antipsychotiques pour lutter contre les symptômes comportementaux et psychologiques a été étudiée au cours de l'année précédant et de l'année suivant la mise sous traitement par mémantine ou IAChE. De janvier 2005 à mars 2011, 1 929 patients débutant un traitement par mémantine et 19 787 patients débutant un traitement par IAChE ont été inclus dans l'échantillon tiré au sort de 21 716 patients. La proportion de patients qui utilisaient des antipsychotiques a été estimée à l'aide des données de prescription datant d'un an avant et d'un an après la première prescription de mémantine ou d'IAChE. La différence entre les courbes correspondant aux périodes de « pré-mémantine » et de « post-mémantine » ou d'IAChE a été analysée au moyen d'une étude de séries temporelles interrompues.

Résultats :

Au cours de la période de 12 mois précédant la mise sous traitement par mémantine, le pourcentage de patients utilisant des antipsychotiques a augmenté de 17% en valeur absolue (de 24 à 41%). Au cours de la période de 12 mois suivant la mise sous traitement par mémantine, ce pourcentage a augmenté de 3% (de 41 à 44%). La comparaison de l'utilisation des antipsychotiques avant et après mise sous mémantine met en évidence une différence avec diminution de la pente d'augmentation de l'utilisation des antipsychotiques ($p < 0,001$). Concernant les IAChE, le pourcentage de patients utilisant des antipsychotiques a augmenté de 7% (de 6% à 13%) au cours des 12 mois précédant la mise sous traitement par IAChE. Au cours de la période de 12 mois suivant la mise sous traitement par IAChE, ce pourcentage a continué à augmenter, de 9% (de 13 à 22%). Cette étude suggèrerait un effet stabilisateur de la mémantine sur la prescription des antipsychotiques. Ces résultats doivent être interprétés en tenant compte des réserves importantes suivantes. La prise en compte des facteurs de confusion possibles n'a pas été prise en compte dans l'analyse statistique. L'étude s'appuie sur les données de prescription mais la prise des médicaments (médicaments anti-Alzheimer comme antipsychotique) par les patients n'est pas vérifiable. Le nombre de patients suivis sous mémantine (1 929) a été beaucoup plus faible que celui sous IAChE (19 787), le rendant plus sensible au changement. Les IAChE et la mémantine ont des indications différentes, seule la mémantine étant indiquée au stade sévère de la maladie. La méthodologie des comparaisons est de type avant/après, la comparaison directe entre les effets de la mémantine et ceux des IAChE sur la prescription des antipsychotiques n'a pas été faite. Les médicaments prescrits en cas d'hospitalisation et ceux non remboursables n'ont pas été pris en compte. Depuis la période de réalisation de cette étude, la prise en charge des malades a évolué, notamment en France depuis fin 2011 (effets des Plans Alzheimer, recommandations d'utilisation des médicaments par la HAS de 2011). La transposabilité des observations n'est pas assurée à la France.

- **Etude Martinez, 2013[47]**

Il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte sur la base de données « UK Clinical Practice Research Datalink » (CPRD) concernant des patients résidents au Royaume-Uni. L'objectif était d'étudier la prescription des médicaments psychotropes (antipsychotiques, antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques) entre 1995 et 2011 chez des patients atteints de démence (dont la

[46] Lachaine J et al. The Impact of Memantine and Cholinesterase Inhibitor Initiation for Alzheimer Disease on the Use of Antipsychotic Agents: Analysis Using the Régie de l'Assurance Maladie du Québec Database. Can J Psychiatry 2013;58:195-200.

[47] Martinez C, Jones R W, Rietbrock S. Trends in the prevalence of antipsychotic drug use among patients with Alzheimer's disease and other dementias including those treated with antidementia drugs in the community in the UK: a cohort study. BMJ Open 2013;3:e002080.doi:10.1136/bmjopen-2012-002080.

maladie d'Alzheimer) et chez des patients traités par un médicament anti-Alzheimer (mémantine et/ou IAChE). Une cohorte contrôle, appariée sur le sexe et l'âge mais sans diagnostic de démence était également étudiée. Deux sous-cohortes ont été étudiées : nouveaux utilisateurs d'un IAChE et nouveaux utilisateurs de mémantine. Le critère de jugement a été l'utilisation des antipsychotiques, antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques entre les périodes suivantes :

- jusque dans les dix ans précédents et les quatre ans suivants le diagnostic de démence,
- et jusque dans les 5 ans précédents et 1 an après la 1ère prescription d'un IAChE et/ou de la mémantine.

Résultats :

Au total, 50 349 patients avec un diagnostic de démence (âge moyen de 82 ans et 34,6% d'hommes) ont été identifiés dans la base entre janvier 1995 et juin 2011. La proportion des patients vus par un spécialiste a augmenté de 25,5% à 64,7%.

Au moment du diagnostic, la prévalence moyenne de la prescription d'un antipsychotique a été de 12,5% entre 1995 et 2011, diminuant de 19,9% en 1995 à 7,4% en 2011. La prescription des antidépresseurs (10,7 à 26,3%) et celle des anxiolytiques (2,7% à 4%) a augmentée au cours de cette période. Dans la cohorte contrôle (patients diagnostiqués sans démence), la prescription des antipsychotiques et des anxiolytiques a été globalement constante, celle des antidépresseurs a augmenté (5,9 à 13,4%). Dans les deux groupes, la prescription des hypnotiques a diminué.

Parmi la cohorte des patients Alzheimer, 10 794 patients ont eu une 1ère prescription d'un IAChE (sous-cohorte IAChE), 669 patients de mémantine (sous-cohorte mémantine) et 379 patients d'une association mémantine + IAChE (non pris en compte dans l'analyse). La maladie évoluait en moyenne depuis moins d'1 an chez les patients de la sous-cohorte IAChE et depuis 1,4 an chez ceux de la sous-cohorte mémantine.

Durant les 5 années précédant la date de la 1ère prescription d'un médicament anti-Alzheimer, les psychotropes ont été plus fréquemment prescrits aux patients recevant en primo-prescription la mémantine qu'un IAChE : antipsychotique (respectivement 10,6% des utilisateurs d'IAChE et 26,3% des utilisateurs de mémantine), antidépresseur (34,1% et 26,3%), anxiolytique (13,2% et 4,1%) et un hypnotique (18,4% et 8,3%). **La pente de l'utilisation mensuelle d'antipsychotique** a été positive dans l'année avant la prescription d'un médicament anti-Alzheimer. A l'instauration du traitement par médicament anti-Alzheimer, il y a eu un pic de prescription des antipsychotiques et des antidépresseurs dans les deux sous-cohortes, ce pic étant plus prononcé chez ceux recevant une 1ère prescription de mémantine. Puis cette pente a continué d'augmenter sous IAChE mais à un moindre taux alors qu'elle a diminué chez les utilisateurs de mémantine. Néanmoins, le niveau de prescription des antipsychotiques et des antidépresseurs n'est jamais revenu au niveau observé à l'instauration de ces médicaments.

Ces résultats suggèrent, comme dans l'étude précédente faite au Québec, que la mémantine serait associée à une moindre prescription de psychotropes (dont les antipsychotiques). Néanmoins, cette observation pourrait également s'expliquer par l'amélioration de la connaissance de la maladie et de sa prise en charge entre 1995 et 2011, avec notamment un diagnostic porté plus tôt par les médecins les années les plus récentes. Un autre facteur de confusion possible est la sévérité de la démence. De plus, la base de données ne permet pas de tenir compte des prescriptions effectuées uniquement par un médecin spécialiste. Par ailleurs, un biais d'indication ne peut être exclu compte tenu des données observées, et aucun ajustement sur les facteurs de confusion connus (soins associés pour contrôler les troubles du comportement par exemple) n'a été effectué. Par ailleurs, aucun effet cliniquement pertinent sur les troubles comportementaux associés à la maladie d'Alzheimer en faveur de la mémantine n'a été établi en comparaison au placebo dans les essais comparatifs randomisés (réévaluation de 2011, résultats récents de l'étude comparative randomisée versus placebo Fox, 2012).

08 AUTRES DONNEES

08.1 Appréciation globale de l'effet des quatre médicaments

Selon une revue systématique récente des données disponibles, issues des essais cliniques et des méta-analyses de ces essais, de données observationnelles[48], il apparait que :

- Les quatre médicaments (donépézil, galantamine, rivastigmine et mémantine) ont démontré une plus grande efficacité que le placebo sur la cognition, les activités de la vie quotidienne et selon l'impression clinique globale des médecins.
- L'effet sur les troubles du comportement, la qualité de vie, le délai à l'entrée en institution, la réduction de la mortalité reste non établie. L'impact sur la charge des aidants n'est pas établi.
- Les effets de ces médicaments ont été mis en évidence dans les études dont la durée a été courte (6 mois le plus souvent) et semblent s'épuiser rapidement au-delà. Au-delà de 2 ans de traitement, il n'y a pas de donnée.
- L'efficacité des IAChE a été très peu évaluée aux stades sévères. L'évaluation de la mémantine aux stades légers (hors AMM) à modérés repose sur très peu de donnée.
- Il n'y a pas de donnée solide chez les patients âgés de plus de 85 ans.
- Il n'y a pas d'argument pour différentier entre eux les IAChE aux stades légers à modérément sévères. La mémantine a un effet solidement établi uniquement aux stades modérément sévères à sévères.
- Il n'y a pas de bénéfice supplémentaire à associer entre eux les IAChE ou à associer IAChE et mémantine par rapport à la monothérapie.

- La pertinence clinique des effets est discutable. Les données les plus solides concernent les IAChE, notamment le donépézil :
    - Cognition : sur la base des données disponibles pour les IAChE dans la démence sur la cognition (critères le plus souvent évalués dans les essais) et en comparaison au placebo, le score MMSE a été améliorée en moyenne de 0,8 à 1,6 points (ce score varie de 0 à 30 points), ce qui est inférieur à la valeur minimale pertinente de 3 points). Le score ADAS-Cog a été amélioré en moyenne de 1,4 à 2,7 points (ce score variant de 0 à 70 points) alors que dans de nombreux essais, les auteurs ont estimé qu'une variation d'au moins 4 points serait significative. Ces résultats doivent être interprétés en notant que, dans la majorité des essais, les patients ont été inclus aux stades légers à modérés.
    - Activités de la vie quotidienne : variation difficilement interprétable de l'ordre de 0,1 point (« déviations standard ») en comparaison au placebo.
    - Impression clinique globale : variation de 0,4 à 0,5 points difficilement interprétable en comparaison au placebo (score variant 0 à 7 points).

08.2 Extrapolation des résultats des essais cliniques en vie réelle

Une revue systématique a montré qu'il existait des différences notables en termes d'âge et de comorbidités entre les patients inclus dans les essais cliniques comparatifs et randomisés des IAChE et ceux de la population générale, représentée par une cohorte finlandaise de patients suivis pour un diagnostic de maladie d'Alzheimer[49]. En effet :

- L'âge moyen des patients inclus dans les essais cliniques (N = 15 032 patients) était de 5,8 ans (IC95% [5,7 ; 5,9], p< 0,001) plus jeunes en moyenne que ceux de la population de

[48] Buckley J, Salpeter S. A Risk-Benefit Assessment of Dementia Medications: Systematic Review of the Evidence. Drugs Aging, published online 05 May 2015. DOI 10.1007/s40266-015-0266-9

[49] Leinonen A, Koponen M, Hartikainen S. Systematic Review (2015) : Representativeness of Participants in RCTs of Acetylcholinesterase Inhibitors. PLoS ONE 10(5): e0124500. doi:10.1371/journal.pone.0124500.

référence âgés en moyenne de 79,7 ans (N= 28 093 patients de la cohorte). De plus, la plupart des publications ne rapportaient pas la distribution en âge des patients inclus.
- La proportion de femmes était de 63,2% (9 475/ 14 991) dans les essais cliniques et de 67,8% (19 043/ 28 093) (p< 0,001) dans la population de référence.
- Les données rapportant les comorbidités et l'utilisation concomitantes d'autres médicaments étaient limitées ou manquantes.

Ces conclusions sont cohérentes avec celles d'une étude précédente[50] prenant en compte les données des premiers essais disponibles.

La transposabilité des effets modestes des IAChE en comparaison au placebo établis dans les essais cliniques n'est donc pas assurée en vie réelle.

09 RESUME & DISCUSSION

Les données nouvelles d'efficacité, peu nombreuses, confirment que l'efficacité des IAChE (donépézil, galantamine, rivastigmine) et de la mémantine est au mieux modeste dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Cette efficacité reste établie uniquement à court terme et en comparaison au placebo essentiellement sur les troubles cognitifs.

Les données les plus récentes confirment que l'association d'un IAChE + mémantine n'a pas d'intérêt clinique démontré.

Il n'est pas possible de vérifier si les conditions d'utilisation des médicaments, tels que définies par la Commission en 2011, ont été observées. Or, les données accumulées depuis la commercialisation des médicaments confirment que les patients peuvent être exposés à des effets indésirables pouvant altérer la qualité de vie (troubles digestifs et neuropsychiatriques à l'origine d'arrêt de traitements dans les études) et/ou être à l'origine de troubles graves pouvant entrainer le décès du patient (réactions cutanées sévères sous galantamine, syncopes, chutes notamment sous IAChE). La maladie d'Alzheimer touche habituellement des patients âgés (> 75 ans), souvent polymédiqués et plus ou moins fragiles, donc vulnérables. Le risque de survenue d'effets indésirables graves (troubles du rythme, syncopes, chutes) du fait d'interactions médicamenteuses est établi par plusieurs travaux, et il est probablement sous-estimé (sous-notifications).

Dans la mesure où leur intérêt thérapeutique est mal établi, leur impact sur la qualité de vie est donc essentiel. Elle n'est toujours pas établie à ce jour.

L'analyse des données disponibles soulève les points de discussion suivants :

1) Aspects méthodologiques

La population évaluée à partir des nouveaux essais comparatifs disponibles, sur la base des critères d'inclusion et de non inclusion des patients, a les mêmes limites que celle des essais cliniques faits précédemment dans la maladie d'Alzheimer. La diversité du stade clinique de la maladie peut induire des pentes évolutives différentes de la cognition ce qui rend compliquée l'interprétation des résultats, en plus des limites liées à la qualité métrologique des échelles utilisées (ADAD-Cog)

2) Transposabilité des résultats d'efficacité

La transposabilité des résultats d'efficacité à une population plus âgée et/ou ayant d'autre(s) comorbidité(s) n'est pas assuré. Les données « en vie réelle » présentées par les laboratoires ne l'établissent pas en raison de leur méthodologie (absence de groupe contrôle notamment, biais de sélection non contrôlable).

[50] Schoenmaker N, van Gool W. The age gap between patients in clinical studies and in the general population: a pitfall for dementia research. Lancet Neurol 2014;3:627-30.

Lors des deux réévaluations précédentes (2007, 2011), la Commission avait regretté de ne pouvoir apprécier pleinement l'intérêt thérapeutique des quatre médicaments réévalués au vue des données alors disponibles. Selon l'analyse des données les plus récentes, il ressort que :

- La pertinence clinique des effets des médicaments sur les tests psychométriques reste toujours hypothétique. Les données disponibles pour les IAChE (donépézil, galantamine, rivastigmine) ne permettent pas de conclure à un effet significatif sur les troubles du comportement, la qualité de vie des patients ou des aidants. Aucun effet sur la morbi-mortalité n'est établi non plus. L'intérêt de la mémantine en monothérapie reste mal établie y compris à court terme.
- L'efficacité au-delà de 1 an de traitement n'est pas établie alors que ces médicaments sont susceptibles d'être prescrits au long cours.
- L'impact sur le parcours des patients (retarder l'entrée en institution) n'est pas établi. L'effet suggéré dans l'étude DOMINO en faveur du donépézil et en comparaison au placebo, sur une population sélectionnée, est de très faible niveau de preuve et sans pertinence clinique au regard de la durée d'évolution.
- Aucune donnée ne permet de penser que l'utilisation des médicaments anti-Alzheimer a été faite en conformité avec les préconisations de bon usage définis par la Commission lors de la réévaluation de 2011.

Au total, les données cliniques disponibles sont en faveur d'un effet des médicaments, établi essentiellement sur les symptômes cognitifs à court terme, en comparaison au placebo et dont la pertinence clinique reste hypothétique. On ne dispose pas de nouvelles données susceptibles de répondre aux interrogations et questions soulevées lors des réévaluations faites précédemment en France (2007, 2011) et par plusieurs autres agences d'évaluation des technologies de santé (NICE, IQWIG, INESSS notamment).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de la maladie d'Alzheimer devrait être faite par des professionnels spécialisés (gériatre, neurologue, psychiatre, autres professionnels de santé impliqués dans les soins de support). Le recours à un « centre expert » est justifié. Le rôle des professionnels de premier recours (médecins généralistes) est aussi essentiel pour le dépistage des malades, le traitement des symptômes et le suivi régulier des patients.

Dans la prise en charge d'une démence (maladie d'Alzheimer ou démence associée à une maladie de Parkinson), l'intérêt thérapeutique des médicaments parait, au vue des données disponibles, extrêmement limité [51,52,53,54,55].
L'intérêt thérapeutique de ces médicaments reste mal établi avec un effet clinique essentiellement attendu sur les troubles cognitifs. La taille d'effet est au mieux modeste (IAChE) ou faible (mémantine) et établie en comparaison au placebo chez des patients à un stade encore peu évolué. L'effet sur les activités de la vie quotidienne est au mieux faible (versus placebo). L'effet sur les troubles du comportement reset hypothétique. De plus, l'intérêt des médicaments en comparaison à d'autres approches non médicamenteuses n'a pas été documenté alors que des données sont en faveur de ces interventions. La transposabilité « en vie réelle » n'est pas assurée, notamment chez les sujets très âgés (les plus fréquemment concernées) et/ou ayant d'autres

[51] Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care. NICE - Clinical guideline published: 22 november 2006. Last updated May 2016.
[52] Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. NICE technology appraisal guidance 217. Issued: 23 march 2011. Last updated May 2016. nice.org.uk/guidance/ta217.
[53] Maladie d'Alzheimer et démence mixte. Traitement pharmacologique. INESSS, Québec (Canada), Mars 2015.
[54] Clinical Practice Guidelines for dementia in Australia. NHMRC, Public Consultation Draft, 2015.
[55] Buckley J, Salpeter S. A Risk-Benefit Assessment of Dementia Medications: Systematic Review of the Evidence. Drugs Aging DOI 10.1007/s40266-015-0266-9.

comorbidités. Il n'y a toujours pas de preuve d'effet au-delà de 1 an de traitement. Les données observationnelles laissent penser que l'effet s'épuise ensuite rapidement. Si certains patients sont davantage répondeurs que d'autres à court terme, ils ne restent non repérables dans la pratique. Or, ces médicaments peuvent altérer la qualité de vie (effets digestifs et neuropsychiatriques) et/ou être à l'origine de complications parfois graves (syncopes, chutes, réactions cutanées sévère). Un impact négatif sur la mortalité reste possible chez certains patients.

Les conditions de prise en charge sont déjà encadrées dans certains pays. Ainsi, la revue récente des données disponibles pour les médicaments a conduit le Québec à confirmer les mesures suivantes : prescription en monothérapie pour une durée de 6 mois. Renouvellement possible que sur la base de preuve d'efficacité fourni par le prescripteur, pour une durée de 6 mois (mémantine) à 1 an (IAChE). Les canadien insistent sur la nécessité d'une décision de prescription partagée avec le patient, dans la mesure où elle est possible, en raison du manque de preuve de l'utilité de ces médicaments et du risque d'effets indésirables. De même, au Royaume-Uni, le NHS (sur la base du rapport du NICE, 2016) ne recommande l'utilisation des IAChE et de la mémantine qu'à certains stades et sous certaines conditions. En France, des conditions de prescription ont été définies par la Commission de la transparence en 2011. Aucune donnée actuelle ne permet de penser qu'elles ont eu un impact en pratique.

Des interventions non pharmacologiques sont possibles.
Elles sont, tant en ambulatoire qu'en institution, un élément important de la prise en charge des patients et des aidants. Elles doivent être pratiquées par un personnel formé et s'inscrire dans le cadre d'un projet de soins, et le cas échéant d'un projet d'établissement.

Pour faciliter la prise en charge à domicile des personnes atteintes de maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée, le recours à des équipes spécialisées (ESA) composées de professionnels (psychomotricien ou ergothérapeute et assistants de soins en gérontologie) formés à la réadaptation, à la stimulation et à l'accompagnement des malades et de leur entourage. Ces équipes interviennent à domicile sur prescription médicale pour délivrer une prestation d'accompagnement des malades (à un stade léger ou modéré de la maladie) et de stimulation de leurs capacités restantes dans le cadre des services de soins infirmiers à domicile (SSIAD) ou de services polyvalents d'aide et de soins à domicile (SPASAD).

Interventions non médicamenteuses possibles :
- amélioration de la qualité de vie du patient (confort physique et psychique, environnement adapté). Afin de l'obtenir, des aides à domicile et un ratio soignant en institution suffisants sont nécessaires.
- prise en charge psychologique et psychiatrique du patient et de son entourage.
- prise en charge orthophonique pour prévenir d'éventuels troubles du comportement réactionnel du fait de troubles importants du langage (démence sémantique, aphasie primaire progressive), et en cas de troubles de la déglutition.
- stimulation cognitive pour ralentir la perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne.
- mise en place d'activités motrices (exercice physique, notamment la marche). Elle pourrait avoir un effet positif notamment sur les capacités physiques et la prévention du risque de chutes, mais aussi sur certaines mesures cognitives, d'aptitudes fonctionnelles et certains aspects du comportement.

Du fait de difficultés méthodologiques et financières, aucune de ces interventions n'a apporté clairement la preuve de son efficacité[56,57]. Parmi ces interventions, celles dont l'intérêt a été établi

[56] Amieva H et al. Group and individual cognitive therapies in Alzheimer's disease: the ETNA3 randomized trial. Int Psychogeriatr 2016;28:707-17.
[57] Amieva H, Dartigues JF. ETNA3, a clinical randomized study assessing three cognitive-oriented therapies in dementia: rationale and general design. Rev Neurol 2013;169:752-6.

sur la base d'essais comparatifs randomisés restent limitées[58,59]. Néanmoins, elles restent recommandées (cf. conclusions actualisées du NICE de mai 2016, par exemple).

Actions de prévention à envisager :

- des données épidémiologiques et physiopathologiques suggèrent que la lutte contre les facteurs de risque vasculaire, dont une hypertension artérielle[60], serait utile pour réduire le risque de survenue d'une maladie d'Alzheimer. L'arrêt du tabac, une consommation excessive d'alcool, l'obésité doivent aussi faire l'objet d'une prise en charge appropriée.
- Un haut niveau d'éducation est considéré comme un facteur protecteur de la maladie d'Alzheimer.

Certains experts estiment que la baisse de l'incidence observée pourrait s'expliquer notamment par ces deux interventions non pharmacologiques.

- Un « programme d'intervention multidomaine » associant conseils nutritionnels, exercices physiques, entraînement cognitif, activités sociales et prise en charge des facteurs de risque vasculaires a amélioré de 25% les résultats du score composite des quatorze tests neuropsychologiques (critère principal de jugement) par rapport au suivi habituel (conseils de santé) chez 1 260 sujets âgés considéré à risque de démence en Finlande <u>après 2 ans de suivi dans un essai randomisé</u>[61]. Chez les patients bénéficiant du programme d'intervention multidomaine, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des douleurs musculaires (5%). La démonstration de l'intérêt de cette intervention doit être confirmée (cf. résultats attendus d'autres études dont une (MAPT) réalisée en France.
  (-> Cf. avec les experts).

Les aidants jouent un rôle majeur dans la prise en charge

L'entourage des patients, les aidants sont très exposés aux conséquences de la maladie.
Toutes les recommandations actuelles préconisent une surveillance organisée et efficace des aidants.

[58] Reilly S, Miranda-Castillo C, Malouf R, Hoe J, Toot S, Challis D, Orrell M. Case management approaches to home support for people with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 5;1:CD008345. doi: 10.1002/14651858.CD008345.pub2. Review.
[59] Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD005562. doi: 10.1002/14651858.CD005562.pub2. Review.
[60] Østergaard SD et al. Associations between Potentially Modifiable Risk Factors and Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Study. PLoS Med 2015;12(6):e1001841.
[61] Ngandu T et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. Lancet 2015;385:2255-2263.

ANNEXE : études non prises en compte en raison de leur caractère rétrospectif et/ou de faiblesses méthodologiques

- **Dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer**

Donépézil

- **étude d'extension et analyse post-hoc de l'étude DOMINO**

Les 295 patients inclus dans l'étude DOMINO-AD (Howard, 2012) ont fait l'objet d'un suivi dont le résultat a été récemment publié[62]. L'objectif était de rechercher si le traitement par donépézil et/ou mémantine pouvait retarder le placement en institution spécialisée et/ou réduire la mortalité. La durée maximale de suivi a été de 3 années supplémentaires. Le placement en institution a été évalué au cours des 52 premières semaines de traitement lors la phase comparative versus placebo (critère secondaire) et au cours des 3 années suivantes par contact téléphonique avec les aidants (analyse post-hoc). Les résultats présentés, du fait de la méthodologie et de la taille des effectifs sur laquelle sont basées les estimations et du nombre important de perdues de vue, sont à caractère exploratoire.

- **six études déjà prises en compte lors de la réévaluation de 2011 :**
  - étude **EXCEED** (**Bullock, 2005[63])**.
  - étude **Burns, 2007**[64].
  - trois études non comparatives : **Rogers, 2000**[65] ; **Doody, 2001**[66] ; **Winblad**, 2006[67].
  - **étude SATS**, **Wallin, 2007**[68] : étude observationnelle sans groupe contrôle.
- une étude ouverte **Cumbo E, Ligori LD, 2014**[69] . Cette étude prospective d'une durée de 1 an avait pour objectif de comparer l'efficacité de la rivastigmine sous forme orale, du donépézil, de la galantamine et de la mémantine en termes d'amélioration des symptômes comportementaux et psychologiques chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (formes légères à modérément sévères). Les critères de jugement ont été l'évolution à 1 an par rapport à l'initiation des scores NeuroPsychiatric Inventory (NPI) et Behavior Pathology in Alzheimer Disease Scale (BEHAVE-AD). Les résultats des comparaisons intergroupes ne sont pas présentés. Il n'y avait pas de groupe contrôle (placebo). De plus, sur les 202 patients sélectionnés, seulement 177 ont été randomisés dans un des 4 groupes de traitements : rivastigmine (n=46), donépézil (n=42), galantamine (n=41) et mémantine (n=48) et seulement 146 patients (78,2%) ont terminé l'étude. Le caractère exploratoire de cette étude est souligné par les auteurs.
- étude **Rosenblatt, 2010**[70]. Cette étude, non comparative, a évalué l'effet sur la cognition du donépézil après seulement 12 semaines de traitement et sachant que 76 patients sur les 96 inclus ont terminé l'étude.
- étude **Carrasco, 2011**[71]. L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence et la réponse au traitement par donépézil (10 mg/j) sur les symptômes neuropsychiatriques chez des patients

[62] Howard R et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. Lancet Neurol 2015;14:1171-81.
[63] Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, Nagel J, Lane R. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe. Curr Med Res Opin 2005;21:1317-27.
[64] Burns A, Gauthier S, Perdomo C. Efficacy and safety of donepezil over 3 years: an open-label, multicentre study in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2007;22:806-12.
[65] Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, Ieni JR. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. Eur Neuropsychopharmacol 2000;10:195-203.
[66] Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, Perdomo CA, Pratt RD; Donepezil Study Group. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. Arch Neurol 2001;58:427-33.
[67] Winblad B et al. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. Dement Geriatr Cogn Disord 2006;21:353-63.
[68] Wallin AK et al. Donepezil in Alzheimer's disease: what to expect after 3 years of treatment in a routine clinical setting. Dement Geriatr Cogn Disord 2007;23:150-60.
[69] Cumbo E, Ligori LD, 2014. Differential effects of current specific treatments on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: a 12-month, randomized, open-label trial. J Alzheimers Dis 2014;39:477-85.
[70] Rosenblatt A, Gao J, Mackell J, Richardson S. Efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in assisted living facilities. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2010;25:483-9.

souffrant de maladie d'Alzheimer à un stade léger à modérément sévère. Les résultats ne sont pas présentés pour les raisons suivantes : il s'agit d'une étude ouverte non comparative. L'évaluation du comportement neuropsychiatrique, selon le score NPI, a été un critère secondaire, le critère principal étant l'incidence des événements indésirables. De plus, 455 (86%) parmi les 529 patients inclus ont terminé l'étude, le score NPI n'a été évalué que chez 355 des patients (soit 67,7% des patients inclus). Par ailleurs, 39,5% des patients ont reçu également un autre médicament dont un antidépresseur dans 30,9% des cas et un anxiolytique dans 28,5% des cas.

- une étude observationnelle (**Geldmacher**, **2003**[72]) a étudié le lien entre donépézil et le délai du placement en institution après un suivi maximum de 3 ans. Les auteurs soulignent le caractère non démonstratif des résultats compte tenu de la méthodologie (analyse rétrospective post-hoc). De plus, l'absence de groupe contrôle et l'existence probable d'un biais d'attrition important de 40% (sur les 1 115 patients inclus dans les trois études, 763 (68%) ont terminé le suivi et 671 (60%) ont fait l'objet de cette analyse) rendent l'interprétation des résultats hasardeuse.
- une étude (**Molinuevo, 2011**[73]**)** observationnelle, non comparative, d'une durée de 6 mois.
- étude **Waldemar**, **2011**[74]**.** Cette étude, présentée à titre informatif par le laboratoire, avait pour objectif d'explorer le lien entre les effets du traitement par donépézil sur l'apathie et les autres symptômes comportementaux évalués par le score NPI, et si le donépézil (10 mg/jour pendant 24 semaines) était associé à l'apparition retardée d'apathie après 6 mois de traitement. Il s'agit d'une analyse poolée post hoc de deux études comparatives randomisées donépézil versus placebo ayant inclus 576 patients aux stades légers à modérés de la maladie d'Alzheimer.
- **méta-analyse de Tan, 2014**[75]**.** Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et tolérance du donépézil, de la galantamine, de la rivastigmine sous forme orale et de la mémantine pour le traitement de la maladie d'Alzheimer par rapport au placebo. Les résultats de cette méta-analyse ne sont pas présentés pour les raisons suivantes : certaines des études prises en compte pour le donépézil, la galantamine et la mémantine ont concerné des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer sévère (hors AMM). De plus, dans les formes sévères, l'évaluation de la cognition devrait être faite avec l'échelle SIB et non l'échelle ADAS-Cog. Cette méta-analyse est moins exhaustive que celle prise en compte lors de la réévaluation de 2011 pour l'évaluation de la taille d'effet du donépézil en comparaison au placebo. Sa méthodologie (absence de comparaison indirecte ajustée) ne permet pas de comparer entre eux les médicaments.

- **méta-analyse de Lopez, 2010**[76]

L'objectif était d'étudier si certains facteurs permettaient de prédire un déclin cognitif plus rapide chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer, notamment aux stades sévères (hors AMM). L'étude a été faite chez des patients inclus dans des essais cliniques randomisés donépézil versus placebo. Il s'agit d'une analyse post-hoc dont les résultats n'ont qu'un caractère exploratoire. De plus, la définition d'un déclin rapide, comme discutée par les auteurs, n'est pas consensuelle. Dans l'étude, il a été défini par une diminution d'au moins 1,5 à 2 points au score MMSE et une augmentation de 3,3 à 4 points au score ADAS-Cog après 6 mois de suivi. D'autres définitions sont basées sur une taille d'effet plus importante (- 3 points au score MMSE et + 7 points ou plus au score ADAS-Cog)[77].

[71] Carrasco MM et al. Safety and effectiveness of donepezil on behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2011;25:333-40.
[72] Geldmacher DS, Provenzano G, McRae T, Mastey V, Ieni JR. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc 2003;51(7):937-44.
[73] Molinuevo JL, Berthier ML, Rami L. Donepezil provides greater benefits in mild compared to moderate Alzheimer's disease: implications for early diagnosis and treatment. Arch Gerontol Geriatr 2011;52:18-22.
[74] Waldemar G et al. Effect of donepezil on emergence of apathy in mild to moderate Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2011;26:150-7.
[75] Tan C et al. Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease:A Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 2014;41:615-31.
[76] Lopez OL et al. Predicting cognitive decline in Alzheimer's disease: an integrated analysis. Alzheimers Dement 2010;6:431-9.
[77] Soto ME et al. Rapid cognitive decline in Alzheimer's disease. Consensus paper. J Nutr Health Aging 2008;12:703–13.

Galantamine

- **étude Gaudig M et al, 2011**[78] :

Il s'agit de l'analyse de deux études comparatives versus placebo d'une durée de 6 semaines évaluant, chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérées, l'effet de l'arrêt du traitement par galantamine. Cette étude a inclus les patients ayant terminé deux études comparatives (galantamine vs placebo) d'une durée de 5 mois (étude GAL-USA-11) ou de 3 mois (étude GAL-USA-5) réalisés précédemment. Il s'agit d'une analyse post-hoc sans plan d'analyse statistique. La durée d'observation a été courte (<11 semaines) et le pourcentage d'arrêts prématurés des traitements à l'étude a été important (30%).

- **étude Kavanagh S et al, 2011**[79]**.**

Il s'agit de l'analyse groupée de quatre études comparatives versus placebo ayant étudié les symptômes comportementaux des patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérées, le niveau de détresse des aidants, et la réponse au traitement par la galantamine après un traitement de 5-6 mois. Les auteurs soulignent les limites de la méthodologie de ce travail dont les résultats n'ont qu'un caractère exploratoire : analyse post-hoc sans plan d'analyse statistique, risque de biais du fait de la non prise en compte statistique de la multiplicité des analyses effectuées.

Rivastigmine

- Les données d'efficacité des études observationnelles concernant l'utilisation de la rivastigmine en vie réelle (**études AXEPT, REFLEX et FAST** réalisées par NOVARTIS PHARMA et **étude Gauthier réalisées au Canada**) du fait de l'absence de groupe contrôle.

  - **Dans le traitement symptomatique d'une démence associée à la maladie de Parkinson (rivastigmine par voie orale)**

- **Etude Emre, 2014**[80] : il s'agit d'une étude, comparative, randomisée, ouverte, d'une durée de 76 semaines dont l'objectif principal était de comparer le profil de tolérance de la rivastigmine administrée soit sous forme de dispositif transdermique, soit sous forme orale. Les données d'efficacité (critères secondaires) concernent uniquement la forme orale (données non comparatives).

[78] Gaudig M et al. Effects of Galantamine in Alzheimer's Disease: Double-blind Withdrawal Studies Evaluating Sustained Versus Interrupted Treatment. Current Alzheimer Research 2011; 8:771-780.
[79] Kavanagh S. et al. Galantamine and behavior in Alzheimer disease: analysis of four trials: Galantamine and behavior in Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand 2011;124:302-308.
[80] Emre M et al. Long-term Safety of Rivastigmine in Parkinson Disease Dementia: An Open-Label, Randomized Study. Clin Neuropharm 2014;37: 9-16.

n° ISBN : 978-2-11-151443-0