



Les médicaments antiAlzheimer : pour ou contre le déremboursement ?



MSauvee@chu-grenoble.fr
OMoreaud@chu-grenoble.fr

Historique

- Découverte du rôle de l'acétylcholine en 1977 (Bowen)
 - Déficit cortical choline-acetyl transférase 1976
 - Destruction sélective noyau basal de Meynert 1982
 - Hypothèse cholinergique
- Beaucoup de petits essais négatifs
 - Précurseurs de l'acétylcholine
 - Choline, lécithine
 - Agonistes cholinergiques

Historique

- NEJM 1986
 - Effet positif et spectaculaire de la tacrine
 - 17 patients
- Essai de phase 3
 - Plus de 300 patients
 - Autorisation aux USA
 - Malgré avis négatif FDA
 - Pression de la Fondation Reagan
 - AMM et disponibilité en France en 1994
 - Cognex^R (Parke Davis)

Historique

- Une expérience clinique désastreuse
 - Renouvellement toutes les deux semaines
 - Effets secondaires +++
 - Surveillance transaminases/2 semaines
 - Cancer du foie chez le chien
 - Arrêt commercialisation en 2000
- Une molécule prometteuse
 - Métrifonate (Bayer)
 - Étude interrompue
 - 2 cas de paralysies respiratoires/myopathies

Historique

- D'autres molécules en phase 3 → commercialisation
 - Donépézil (Aricept^R Eisai-Pfizer) 1997
 - Rivastigmine (Exelon^R Novartis) 1999
 - Galantamine (Reminyl^R Janssen Cilag) 2000
- Beaucoup moins d'effets secondaires
- Prescription beaucoup plus souple
- En 2002 un essai positif avec la mémantine
 - Mode d'action différent

Historique

- En 2005 essai positif
 - Association sélégiline et Vitamine E à forte dose
- Depuis
 - Plus rien
 - Échec de tous les traitements à visée « physiopathologique »
 - Antiamyloïdes
 - Antitau
 - Autres traitements symptomatiques

Les outils d'évaluation de l'effet d'un traitement dans la maladie d'Alzheimer

Pré-requis

Ne pas confondre:

- Outils du diagnostic

- Le patient satisfait-il les critères du diagnostic ?

- Outils de sévérité

- Où en est le patient ?

- Outils d'évaluation thérapeutique

- Le traitement appliqué a-t-il modifié la variable étudiée ?
- La modification peut-elle être considérée comme liée à l'effet du traitement ?

Difficultés méthodologiques liées à la maladie

- Sémiologie hétérogène
 - Cognitive
 - Non cognitive
- Évolution variable
 - Fonctions altérées
 - Vitesse de progression

L'outil idéal

- Valide (mesure bien ce qu'on veut mesurer)
- Sensible
 - Discrimine les sujets
 - Apprécie le changement (6 mois)
- Faisable
- Fiable (fournit toujours les mêmes résultats)
 - Test-retest
 - Inter-cotateurs
 - Formes parallèles

Les types d'outils

- Tests cognitifs
 - Globaux ADAS-Cog, SIB, MMSE
 - Spécifiques
- Échelles d'évaluation des activités de vie quotidienne IADL, ADCS-ADL
- Échelles d'impression clinique globale
CGI-S, CGI-C
- Échelles comportementales
NPI, ADAS-nonCog

Les types d'outils

- Tests cognitifs
 - Globaux ADAS-Cog, SIB, MMSE
 - Spécifiques
- Échelles d'évaluation des activités de vie quotidienne IADL, ADCS-ADL
- Échelles d'impression clinique globale
 - CGI-S, CGI-C
- Échelles comportementales
 - NPI, ADAS-nonCog

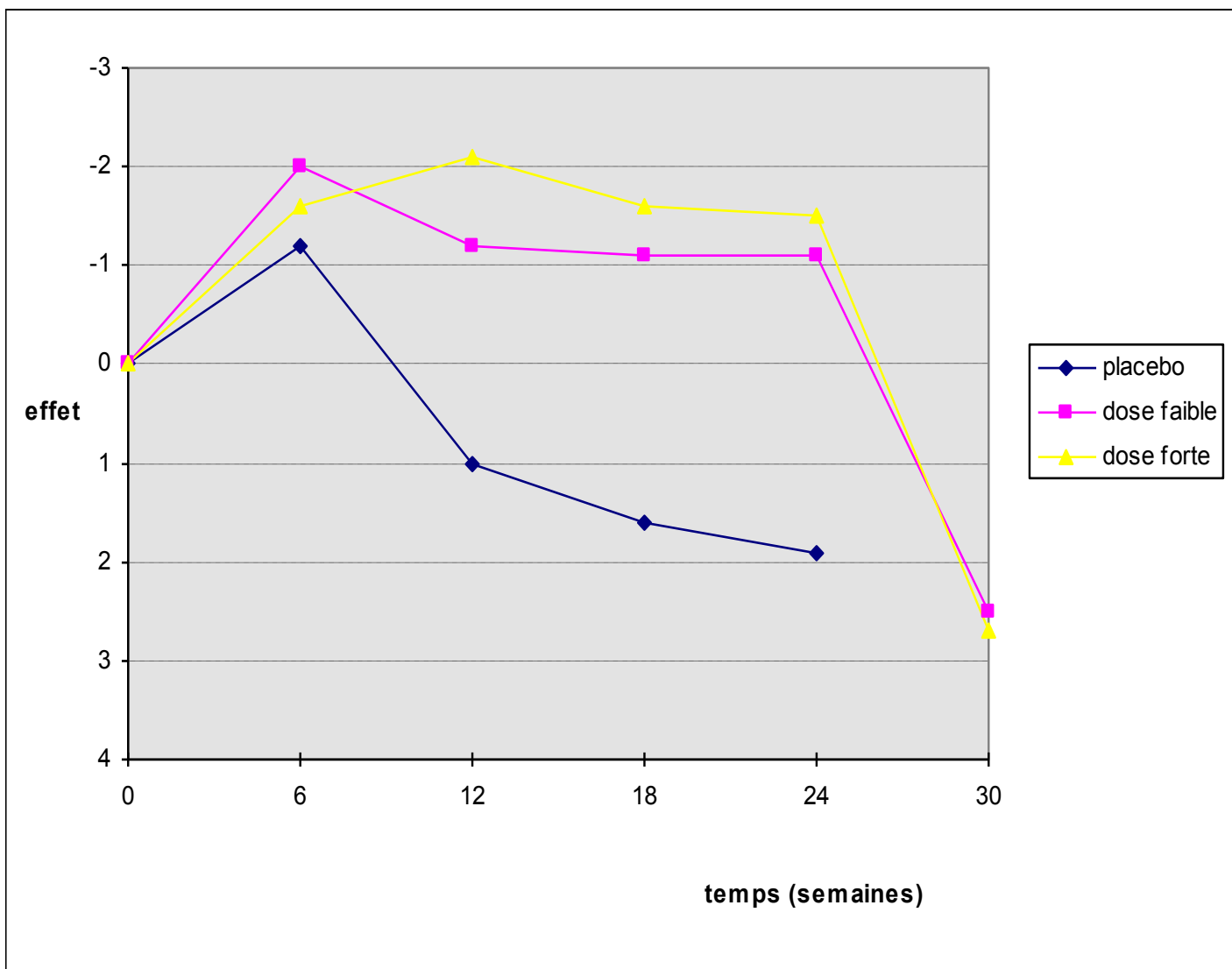
Critères d'évaluation primaires

Résultats des études « pivotaes »

- Études randomisées
 - en double aveugle
 - contre placebo
 - multicentriques
 - 24 semaines
 - en intention de traiter
- Maladie d'Alzheimer
 - Formes légères à modérément sévères (MMSE 10-26)
 - Formes sévères (MMSE < 10)

Résultats des études « pivotaes »

- Problèmes des sorties d'études
 - 20 à 30%
- Effet dose-dépendant
- Effets modestes
 - Cognition
 - Impression globale
 - ADL ?
 - Comportement (mémantine) ?



Les inhibiteurs des cholinestérases centrales

- Donépézil (Aricept^R)
 - 5, 10 mg
 - Forme orodispersible
- Rivastigmine (Exelon^R)
 - 1.5, 3, 4.5, 6 mg
 - Forme buvable
 - Forme patch 5 (4.6 mg) et 10 cm² (9.5 mg)
- Galantamine (Reminyl^R)
 - 4, 8, 12, 16 mg
 - LP 8, 16, 24 mg

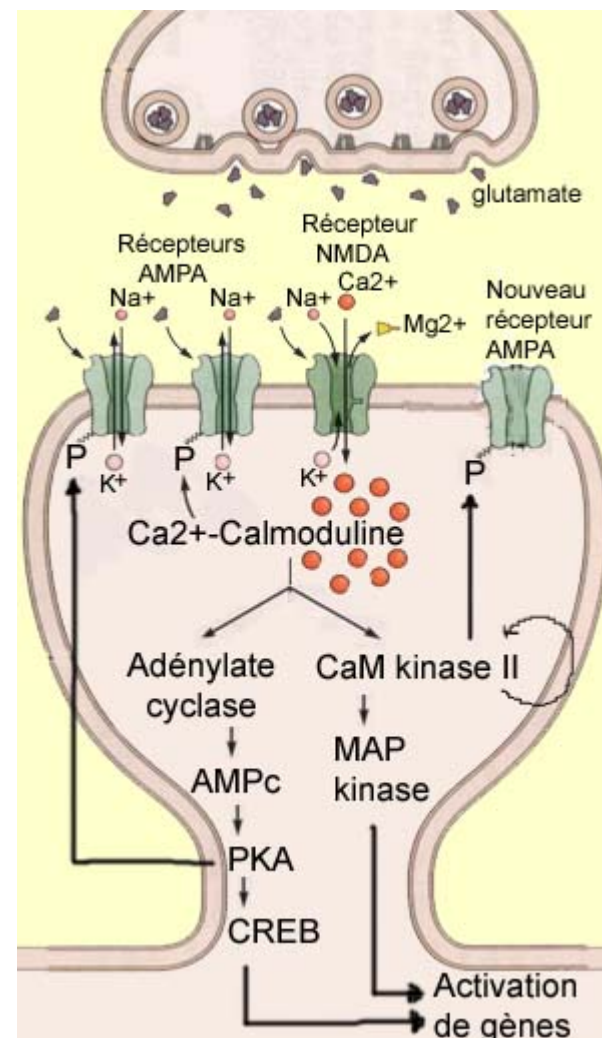
- Mention légale = traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères
- Prescription initiale annuelle réservée
 - Neurologue, psychiatre, gériatre, titulaire capacité gériatrie
 - Renouvellement par tout médecin pendant un an
 - Sans modification de posologie
- Titration très progressive

- Monitoring soigneux des effets secondaires (cholinergiques ++)
 - Bradycardie, hypotension
 - ECG recommandé avant traitement
 - Contre-indication en cas de BAV ≥ 2 et bloc bifasciculaire
 - Troubles digestifs
 - Nausées, vomissements, anorexie, perte de poids, diarrhée
 - Ttt symptomatique
 - +/- arrêt temporaire
 - Titration plus progressive
 - Crampes, cauchemars
 - Céphalées, vertiges

Mémantine

Mémantine

- Ebixa^R
 - Cp 10 et 20 mg
 - Forme buvable
- Antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA
- MA modérée à sévère
- Titration (5 mg)
- Prescription réservée
- Posologie à adapter à la fonction rénale
- Tolérance
 - Confusion, agitation
 - Céphalées, vertiges
 - Somnolence, faiblesse, fatigue
 - HTA



Pourquoi le déremboursement ?

- Des passages toujours difficiles à la commission de transparence
 - Bénéfice clinique toujours discuté
 - Un SMR toujours revu à la baisse
- Le problème de la prescription initiale réservée
 - Mise à l'écart des généralistes
 - Qui ne se retrouvent à gérer que les effets secondaires

Pourquoi le déremboursement ?

- L'absence d'études contrôlées au-delà de 6 mois
 - Quel intérêt ensuite ?
- Une campagne de désinformation auprès des généralistes
 - Prescrire^R
 - Traitement = poison
 - Prescripteurs = suppôts de l'industrie
 - Risque cardiovasculaire
 - Bradycardie/pace-makers/mort subite
 - Absence de consignes claires pour apprécier le risque

2011 : Remise en cause des traitements

■ Campagne de presse agressive



«Après le Mediator, le scandale à venir est celui des traitements anti-Alzheimer!»



Alzheimer: des médicaments inutiles, meurtriers, mais remboursés



Après le Médiateur, sept autres médicaments qui inquiètent
Exelon, peu actif et dangereux



Les autres médicaments qui inquiètent



Alzheimer : 260 millions d'euros par an pour des médicaments inutiles



Conflit d'intérêt : la HAS annule ses recommandations sur les anti-Alzheimer



Conflits d'intérêts : la Haute Autorité de Santé retire ses recommandations sur Alzheimer



Les soins contre l'Alzheimer remis en cause

2011

Pourquoi le déremboursement ?

- Des effets très modestes
 - Même si niveau de preuve élevée d'un bénéfice
 - Bénéfice individuel pas évident à voir dans la majorité des cas
- Des essais négatifs dans les années 2000
 - Agonistes muscariniques
 - À la phase du déficit cognitif léger
- Privilégier le non médicamenteux
 - Niveaux de preuve très faibles

Pourquoi le déremboursement ?

- À qui s'adresse le traitement ?
 - Des patients essentiellement amnésiques
 - Répondant aux critères cliniques de MA de 1984
 - Mais utilisés larga manu dès que commercialisés
 - Donc probablement sur des patients non MA
 - Sur des patients peu évolutifs
 - Donnant une fausse impression d'efficacité
 - Mais avec beaucoup d'effets secondaires car prescriptions très longues
 - Bithérapies lche + mémantine
 - Aggravation de certains phénotypes cliniques
 - DFT-C/formes frontales de MA

Pourquoi le déremboursement ?

- Génériques dès 2010
 - Désinvestissement de l'industrie pour ces molécules
 - Baisses de prescriptions régulières depuis 2011
- Déremboursement au 1^{er} août 2018
- Malgré la mobilisation des professionnels

Commission de transparence HAS 2008

- Les médicaments anti MA constituent un des éléments de l'élaboration et de la mise en œuvre d'une prise en charge médicale, mais aussi psychologique et sociale du patient et de son entourage
- L'utilisation de ces médicaments est aujourd'hui largement empirique. Peu d'études cliniques ont comparé différentes stratégies thérapeutiques

Commission de transparence HAS 2008

- Le service médical rendu reste important
 - Gravité de la maladie
 - Rôle structurant du médicament
- L'amélioration du SMR est mineure dans le cadre de la prise en charge globale

Commission de transparence HAS 2012

- Intérêt thérapeutique faible
- Amélioration du SMR nul
- Effets indésirables fréquents et sévères
 - Réévaluation de la pertinence du traitement à un an
- Taux de remboursement 65% → 15%
 - 100% si ALD

Commission de transparence HAS 2016

- Intérêt thérapeutique insuffisant
- Efficacité au mieux modeste et à court terme
- Accumulation de données sur les effets indésirables graves et les interactions médicamenteuses
- Ces médicaments n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique

Pourquoi CONTRE le Déremboursement?

Pourquoi POUR le Remboursement?

Pour le remboursement
parce que toutes les études montrent
un BENEFICE CERTAIN certes faible ou
modeste

Méta-analyse de Su et al., 2015

Evaluer l'efficacité de la **rivastigmine** administrée par voie orale ou transdermique chez des patients atteints de la MA dans ses formes légères à sévères par rapport au placebo.

17 essais d'une durée variant de 12 à 28 semaines

ADAS-Cog à 28 sem : **différence moyenne en faveur de la rivastigmine**
de -2,98 points (IC95% [-3,81 ; -2,15], $p < 0,0001$)

une quantité d'effet faible

car inférieur au 4 points à l'échelle ADAS-Cog considéré comme différence minimale significative.

Méta-analyse de J. S Birks et al, 2018

- Cochrane Dementia and Cognitive Improvement's
- 28 études
- Durée de 6 mois le plus souvent
- MA Stade : léger à sévère
- Efficacité du Donepezil 10mg
 - ADAS-Cog : MD -2.67, 95% confidence interval (CI) -3.31 to -2.02
 - MMSE score : MD 1.05, 95% CI 0.73 to 1.37
 - ADCS-ADL: MD 1.03, 95% CI 0.21 to 1.85)
 - Impression clinique : odds ratio (OR) 1.92, 95% CI 1.54 to 2.39
 - Pas d'effet qualité de vie et comportement (NPI)

Méta-analyse de Knight et al.2018

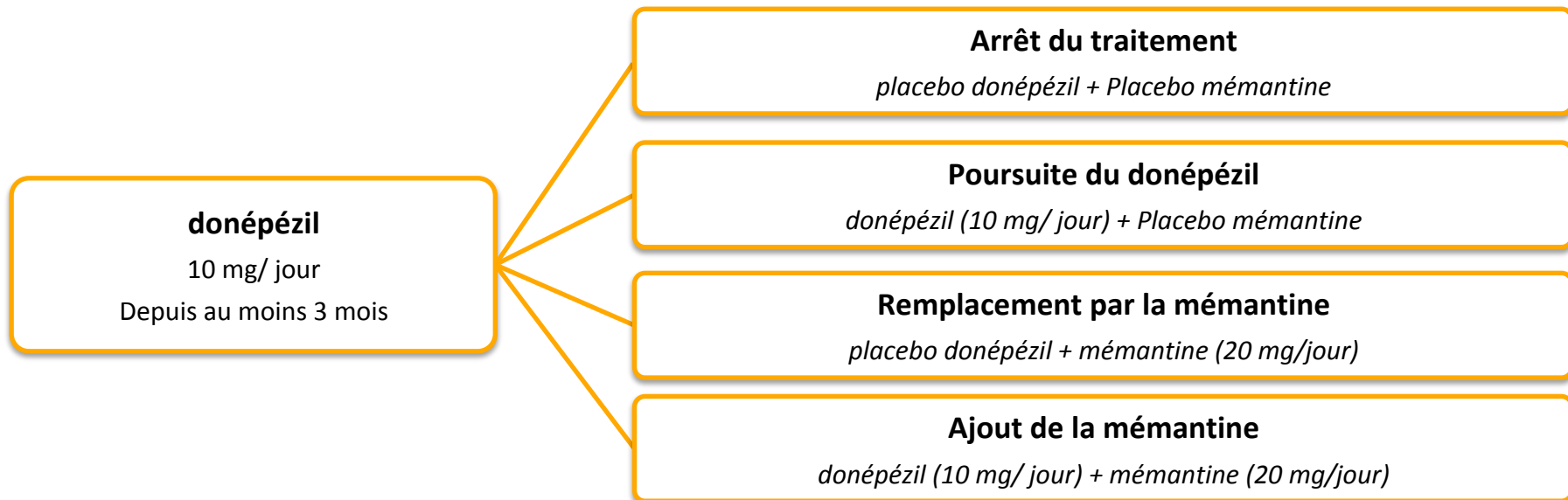
Méta-analyse de Knight et al.2018

- 80 essais
- Effet poolé à 6 mois
 - **Effet modéré des Anticholinestérasiques**
 - **Effet faible de la Memantine**
- Effet à 6 mois IACH
 - **Deux fois supérieurs pour la MPI et DCL** (MD 2,11 points au MMSE en 6mois, IC 95%= 0.61–3.61) que pour MA/Démence vasculaire (0.91 MMSE points, IC 95%=0.61–3.61)
 - Explication : déficit cholinergique plus important dans MPI et DCL
-

ETUDE DOMINO

Etude multicentrique , randomisée, en double aveugle contre placebo

- stade modérément sévère à sévère de la MA (score MMSE compris entre 5 et 13).
- **SOUS Donepezil à l'inclusion**
- **La durée =52 semaines**



Résultats DOMINO

- 318 patients éligibles : 295 patients ont été inclus entre 02/2008 et 03/2010
- Multicentriques : 15 centres
- 68% de l'effectif fixé (800 puis révisé à 430)
- Seulement 40% ont terminé l'étude/ avec 50% au stade sévère....

Après 52 semaines, sous donépézil versus Placebo :

- **MMSE : AMELIORATION** mais faible de + 1,9 point (IC95% [**1,3** ; 2,5], $p < 0,001$) au score MMSE :
- **BADLS : amélioration faible de -3,0 points** (IC95% [**-1,8** ; -4,3], $p < 0,001$) au score BADSL

Après 52 semaines sous EBIXA :

- MMSE amélioration faible de + **1,2** point (IC95% [**0,6** ; 1,8], $p < 0,0001$)
- BADLS pas d'amélioration (- 1,5 point au score BADSL, IC95% [- 0,3 ; - 2,8], $p = 0,02$)

Seuil minimal d'amélioration cliniquement pertinente :

- + 1,4 point au score MMSE
- 3,5 points au score BADSL

Suivi de l'étude DOMINO

- **Howard et al. Lancet Neurology 2015**
- **Poursuite du suivi**
 - **DONEPEZIL**
 - **Le retrait du Donepezil augmente le risque d'entrée en institution pendant la première année (hazard ratio 2.09 [95% CI 1.29–3.39])**
 - **Pas de différence à trois ans**
 - **MEMANTINE**
 - **Pas d'effet de la mémantine**

Pour le REMBOURSEMENT

parce que ces traitements ne sont pas
dangereux!

Les dernières études montrent l'absence de dangeriosité

Méta-analyse de Tan (2014)

Arrêts prématurés des traitements à l'étude en raison d'un événement indésirable : **un pourcentage de 15,3% sous donépézil 10 mg et de 8,4% sous placebo.**

Effets indésirables les plus fréquents

Nausées, vomissements, diarrhées, anorexie et sensations vertigineuses chez les patients sous donépézil 10 mg en comparaison de ceux sous placebo.

Confirmée par Méta-analyse de J. S Birks et al, 2018

Surtout des effets indésirables digestifs

Peu d'effets indésirables, dose-dépendant

Pas de recours plus important au système de santé

Les études montrent que la tolérance est bonne

Etude de tolérance cardiaque (Isik, 2012)

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

Tous MA, Donepezil

Inclusion / 4 semaines 5mg / 4 semaines 10mg

Aucune différence mais que 71 patients et très sélectionnés

Etude DOMINO-AD , Howard 2012,

295 patients

- Sur les 188 événements indésirables graves rapportés, **6 ont été considérés comme potentiellement liés aux traitements de l'étude.**

2 dans le groupe double placebo,

2 dans le groupe mémantine + placebo

2 dans le groupe donépézil + mémantine

Aucun événement indésirable n'a été associé à un nouveau signal de tolérance.

Pas de différence entre les groupes en termes de survenue d'événements indésirables graves ou de décès (p=0,77).

Et même un effet protecteur!?!

Meta-analyse d'Isik et al; JAGS, 2018

- 31 études (258 540 patients et 2 246 592 contrôles)
- Anticholinestérasiques
- **Baseline** : augmente HTA, bradycardie et allonge l'espace PR
- **À 116 semaines de suivi**
 - associé à un **risque plus faible d'évènements cardio vasculaires** (AVC, syndrome coronarien aigue, mortalité cardio-vasculaire; HR=0.63, 95% CI=0.45–0.88, I :18%)
 - **Augmentation faible du risque de bradycardie** (HR=1.40, 95% CI=0.76–2.59, I98%)

Etude de cohorte de Tan et al., JAD 2018

44 288 patients dans la cohorte démence suédoise 2007-2014

Durée d'exposition aux anticholinestérasiques

- **Diminution du risque d'AVC** (hazard ratio: 0.85, 95% confidence interval: 0.75–0.95)
- **Diminution du risque de décès** (hazard ratio: 0.76, 95% confidence interval: 0.72–0.80)

Se poser la question autrement : Est-ce les plus dangereux? Consommation de psychotropes?

Etude Lachaine, 2013

cohorte rétrospective sur la base de données de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec

Etude Martinez, 2013

RU, étude observationnelle de cohorte entre 1995 et 2001
N=50349 patients déments

Pente d'utilisation des psychotropes pendant l'année qui suit l'introduction anti-MA et après

- Diminution de la pente de consommation de psychotropes sous mémantine
- Augmentation sous anticholinestérasiques
- plus douce dans l'étude Martinez et al.

Remboursés parce qu'on ne peut fonder l'argumentaire sur le fait que ces traitements ne soient pas curatifs

Autres traitements non curatifs

- **Les anti HTA**
- **Les anti Diabétiques**
- **L'aspirine**

- **Ne guérissent pas de l'HTA, du diabète, de l'AVC**
- **Ne protègent pas TOUJOURS des complications, de la récurrence, de l'aggravation**
- **...et la liste est longue....**

Niveau de preuve faible pour les techniques non médicamenteuses

Interventions non médicamenteuses possibles :

1/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.

2/Psychologue

3/Orthophonie

4/stimulation cognitive

(prise en charge par les neuropsychologues non remboursées, par les ESA remboursées)

5/Activités motrices Kinésithérapie.....

Difficultés méthodologiques et financières

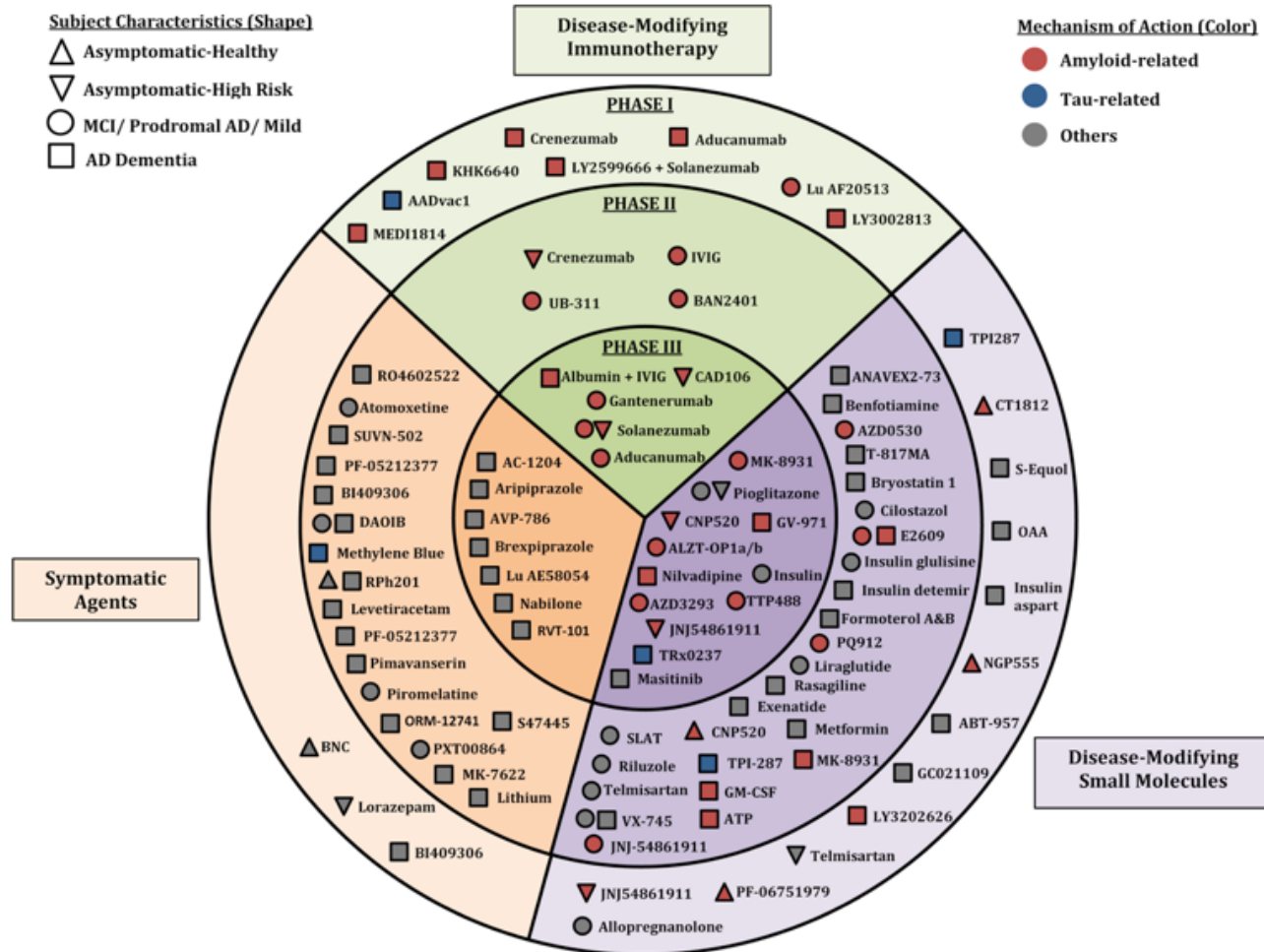
Petits groupes, effets non permanents

Pas d'avancées de la recherche
thérapeutique depuis 20 ans

ECHEC DE TOUS LES NOUVEAUX TRAITEMENTS

vaccin, anticorps monoclonaux, immunoglobulines, inhibiteurs de l'enzyme BACE, petites

molécules anti-amyloïde, anti-oxydantes, oestrogènes, ●●●●



Cummings et al., 2016

RESEARCH

Open Access

Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures

Jeffrey L Cummings^{1*}, Travis Morstorf² and Kate Zhong¹

Annees	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Total
2002 à 2012	124	206	83	413

244 molécules différentes, 99,6% d'échecs

53% de Disease-modifying molecule

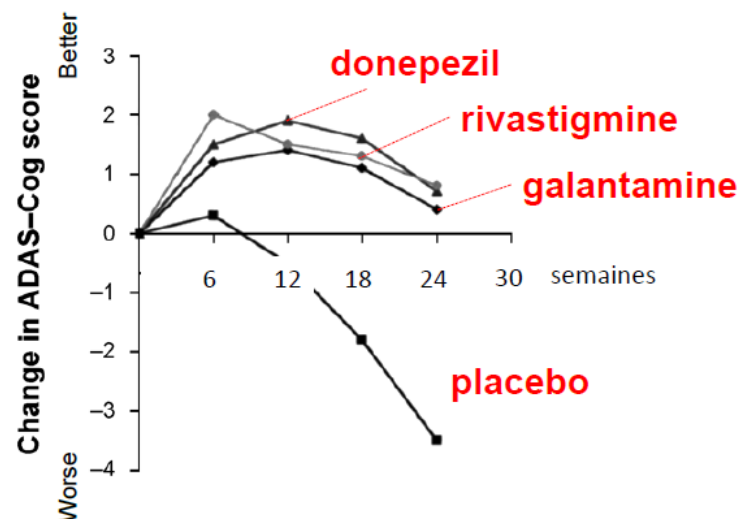
Et la liste n'a fait que s'allonger depuis

Un essai positif : La mémantine!

Remboursés parce qu'aucun autre médicament n'a fait mieux que ces petits effets

- Ces 4 molécules sont les seules à avoir montré un effet en respectant les critères scientifiques exigés et sans EIG majeurs
- La Tacrine est le cinquième mais : toxicité hépatique

Les médicaments remboursés



Pour le REMBOURSEMENT
car contre le fait que la France= un
pays à part

Parce que la France est le pays de LA SANTE POUR TOUS ne peut pas devenir le pays de la santé pour CERTAINS!

ARICEPT : pris en charge dans tous les pays européens (sauf à Chypre, au Danemark).

- Taux de prise en charge variable de 25 à 100%

EXELON : pris en charge dans tous les pays européens

- Taux de prise en charge variable de 30 à 100%

REMINYL : pris en charge dans tous les pays européens (sauf en Roumanie).

Taux de prise en charge variable de 40 à 100%

EBIXA : pris en charge dans tous les pays européens (sauf Lettonie, Malte, Pologne).

- Taux de prise en charge non précisé

IL n'y a que la France qui ne prend plus en charge aucun de ces traitements!

HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

- Les français sont-ils sourds au travail fait par leurs voisins?

- Les français sont-ils sourds au travail fait par leurs voisins?

Howard R. *et al.* *N Engl J Med*
2012;366:893-903.

593

Si ces médicaments étaient
dangereux, on leur aurait, nous
espérons, retiré l'AMM!

- L'absence de signal a été **confirmé par toutes les agences** françaises, européennes, internationales, y compris l'ANSM, qui sont très vigilantes.
- L'Europe a reconduit l'AMM Européenne et confirmé leur intérêt.
- Le NICE au Royaume-Uni a réactualisé ses recommandations en 2018 en maintenant sa ligne de conduite

Expériences de terrain des
cliniciens, associations, familles

En consultation médicale

- Nous ne mentons pas à nos patients
- Le diagnostic est annoncé
- Proposition de traitement selon les recommandations
- Nous ne leur disons pas que ce sont des **Anti-Alzheimer**
- Ils sont informés
 - traitements ne GUERISSENT pas de la maladie
 - STABILISER OU RALENTIR la cinétique de la pathologie, au mieux de l'améliorer transitoirement
 - INFORMATIONS sur les effets secondaires
 - AUCUN EFFET SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE de la maladie, la maladie continuera d'évoluer
 - PAS D'AUTRE TRAITEMENT

Les experts sont unanimement POUR!

14 | Santé

SANTÉ QUESTIONS-RÉPONSES



PROFESSEUR
J.B. GUILLÉMINOT
Président du conseil
d'administration de la Haute-Normandie

Lettre ouverte à Madame Agnès Buzyn, ministre des Solidarités et de la Santé

Madame la ministre, c'est en tant que président d'un conseil d'administration d'un établissement de soins, j'ai l'honneur de vous adresser cette lettre. Je vous prie de croire que je suis conscient de la gravité de la situation et de la responsabilité que j'ai en tant que président d'un conseil d'administration d'un établissement de soins. Je vous prie de croire que je suis conscient de la gravité de la situation et de la responsabilité que j'ai en tant que président d'un conseil d'administration d'un établissement de soins.

Alzheimer : non au déremboursement des médicaments symptomatiques

Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer sont de plus en plus nombreuses. Elles ont besoin de médicaments pour améliorer leur qualité de vie. Cependant, le déremboursement de ces médicaments est une mesure qui ne fait que nuire à ces personnes. Les médicaments symptomatiques sont essentiels pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Ils permettent de réduire les symptômes et de ralentir la progression de la maladie. Le déremboursement de ces médicaments est une mesure qui ne fait que nuire à ces personnes.

Le déremboursement de ces médicaments est une mesure qui ne fait que nuire à ces personnes. Les médicaments symptomatiques sont essentiels pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Ils permettent de réduire les symptômes et de ralentir la progression de la maladie. Le déremboursement de ces médicaments est une mesure qui ne fait que nuire à ces personnes.

Le déremboursement de ces médicaments est une mesure qui ne fait que nuire à ces personnes. Les médicaments symptomatiques sont essentiels pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Ils permettent de réduire les symptômes et de ralentir la progression de la maladie. Le déremboursement de ces médicaments est une mesure qui ne fait que nuire à ces personnes.

Le déremboursement de ces médicaments est une mesure qui ne fait que nuire à ces personnes. Les médicaments symptomatiques sont essentiels pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Ils permettent de réduire les symptômes et de ralentir la progression de la maladie. Le déremboursement de ces médicaments est une mesure qui ne fait que nuire à ces personnes.

Si ces médicaments étaient remboursés, ce serait une mesure qui ne fait que nuire à ces personnes. Les médicaments symptomatiques sont essentiels pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Ils permettent de réduire les symptômes et de ralentir la progression de la maladie. Le déremboursement de ces médicaments est une mesure qui ne fait que nuire à ces personnes.

Le déremboursement de ces médicaments est une mesure qui ne fait que nuire à ces personnes. Les médicaments symptomatiques sont essentiels pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Ils permettent de réduire les symptômes et de ralentir la progression de la maladie. Le déremboursement de ces médicaments est une mesure qui ne fait que nuire à ces personnes.

Le déremboursement de ces médicaments est une mesure qui ne fait que nuire à ces personnes. Les médicaments symptomatiques sont essentiels pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Ils permettent de réduire les symptômes et de ralentir la progression de la maladie. Le déremboursement de ces médicaments est une mesure qui ne fait que nuire à ces personnes.

Le déremboursement de ces médicaments est une mesure qui ne fait que nuire à ces personnes. Les médicaments symptomatiques sont essentiels pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Ils permettent de réduire les symptômes et de ralentir la progression de la maladie. Le déremboursement de ces médicaments est une mesure qui ne fait que nuire à ces personnes.

Les experts sont unanimement POUR!

- C'est une décision d'experts
- On prend aussi MIEUX une décision quand on est IMPLIQUE
- Le FAUX débat : nous n'avons pas de conflits d'intérêts pour ces médicaments génériques!
- Parce qu'une bonne décision ne se fonde pas que sur un savoir mais aussi sur de l'expérience et du savoir-faire

Les associations de proches et de patients ont réagi



Communiqué de presse

Paris, le 21 février 2019

Déremboursement des médicaments « anti-Alzheimer » :
un sondage exclusif atteste du désarroi des familles

2547 réponders, 9 octobre et le 16 novembre 2018 un sondage national, 2
463 proches aidants

80% n'approuvent pas la décision du gouvernement

70% ne comptent pas arrêter

65,5% car ttt efficace

20% sur conseil de leur médecin

20% vont arrêter car pour 46% d'entre eux trop coûteux

Pour ceux qui ont arrêté, 52% ont constaté une aggravation des troubles
après arrêt

55% des personnes ayant arrêté continueront à voir le spécialiste

Pour le REMBOURSEMENT

Si on prend en compte d'autres dimensions

La dimension psychologique du patient

La dimension éthique et sociétale du débat

Remboursés, parce que certains patients commenceront la prise en charge par le traitement

Le PATCH ou Le COMPRIME est **plus doux, plus neutre** pour CERTAINS parce qu'

NE TOUCHE PAS, NE TESTE PAS, NE REGARDE PAS

=OBJET MATERIEL DISTANT prescrit sur une ordonnance

Fait de la maladie une MALADIE COMME LES AUTRES

Donne LE TEMPS DE CONSTRUIRE une relation de confiance au fil des consultations

N'est pas INTRUSIF, NE FAIT PAS MAL, respecte la PUDEUR et la DIGNITE du patient

Les autres prises en charge non médicamenteuses rappellent au contraire tous ces aspects de la maladie.

Le traitement est alors **pour certains patients, l'élément structurant de la relation médecin-malade** qui va amener vers les autres prises en charge.

Remboursés pour respecter

Le Principe de justice en bioéthique :

- Tous les membres d'une société sont des patients potentiels qui doivent pouvoir bénéficier d'une même qualité de prise en charge
- NON ACCESSIBLES AUX PLUS DEMUNIS
- 200 à 300 euros par an à la charge des familles pour le DONEPEZIL
- 500 à 600 euros par an à la charge des familles pour la RIVASTIGMINE TRANSDERMIQUE

Remboursés pour respecter aussi les autres principes de bioéthique

Principe de non malfeasance

Des neuroleptiques en première ligne en cas d'hallucinations dans la maladie à corps de Lewy et la maladie de Parkinson :
– effet cardiaque, moteur, cognitif et sur le pronostic vital délétère des NL REMBOURSES > à celui du patch EXELON

PRINCIPE d'autonomie : un patient ne peut décider pour lui-même que si la société lui donne accès à ce choix (ce qui n'est plus vrai pour les plus démunis)

évaluer pour « sanctionner »
ou évaluer pour « accompagner » et
« progresser ».....

Et si on avait envisagé les choses
autrement

L'HAS en 2016 souhaitait la preuve de la qualité des prescriptions

Pour toute prescription, doit être pris en compte

- L'étiologie, le stade
- Les comorbidités associées
- Le risque de iatrogénie
- Le nombre de traitements associés
- L'âge

L'HAS en 2016 « Aucune donnée ne permet de penser que l'utilisation des médicaments anti-Alzheimer a été faite en conformité avec les préconisations de bon usage définies par la commission lors de la réévaluation de 2011 »

La meilleure réponse à apporter est-elle ?

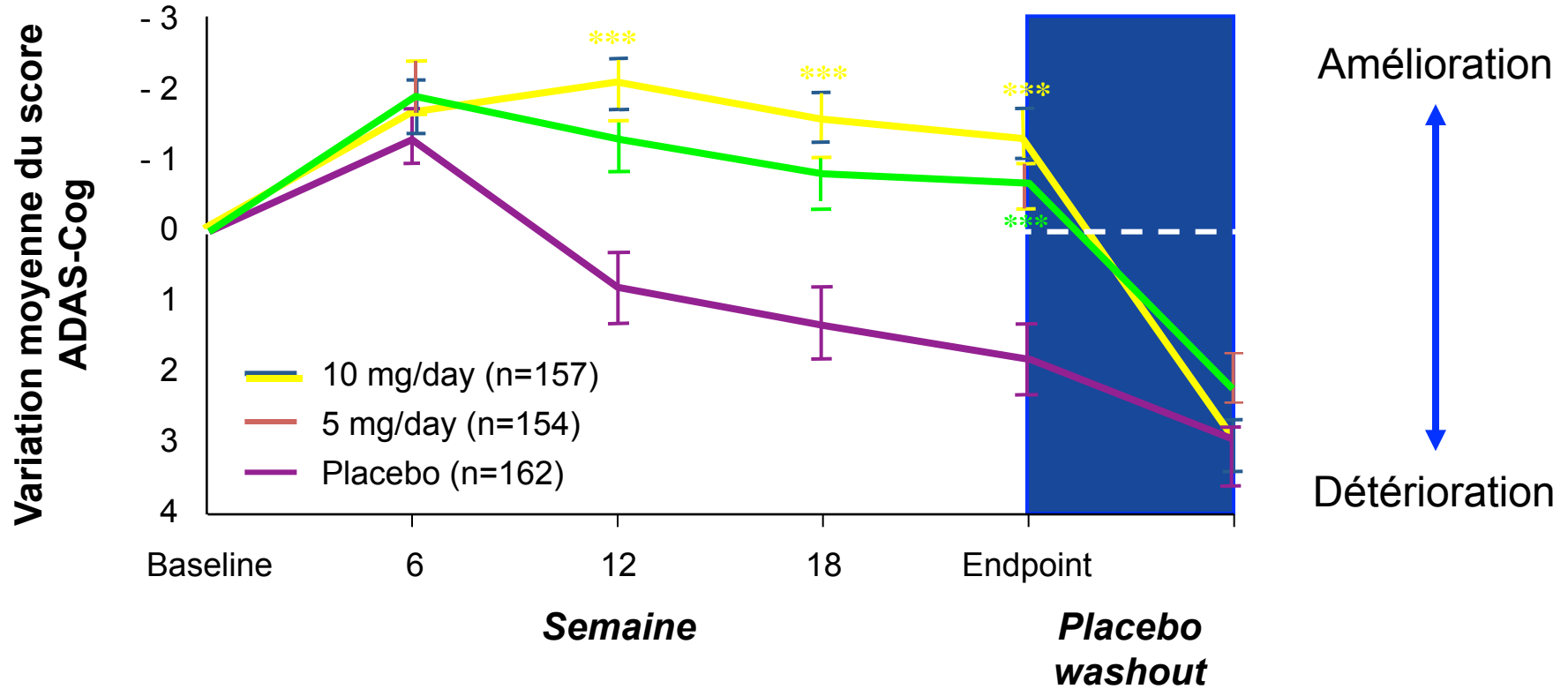
1/Le déremboursement

2/Le contrôle des prescriptions

3/Le développement des analyses de pratiques

Une décision brutale

ADAS-cog



* $p < 0.0012$; ** $p < 0.0007$; *** $p < 0.0001$ vs placebo

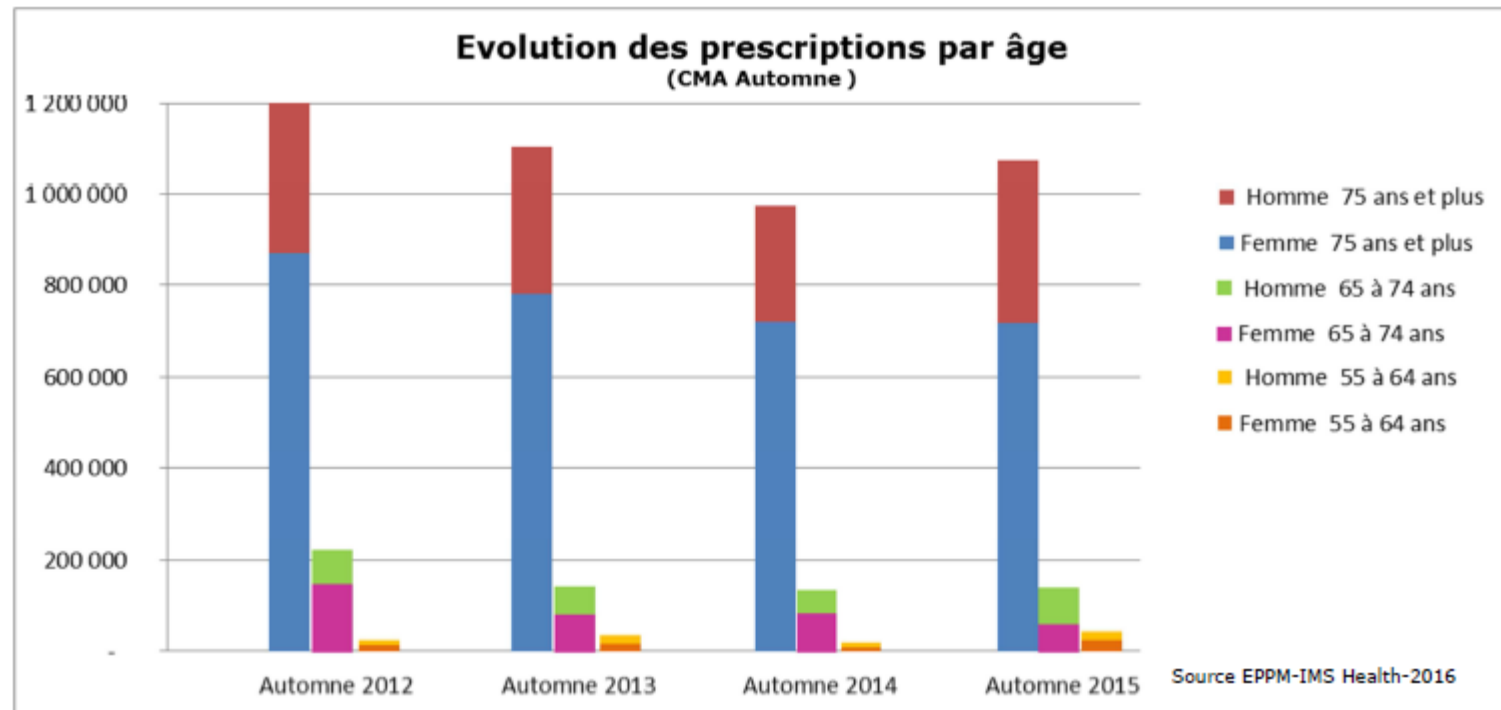
Rogers et al., Neurology 1998;50(1):136-145

Les CMRR si!

REPONDEURS/non REPONDEURS

- Toutes les études le montrent
 - Il y a beaucoup d'hétérogénéité à l'échelle individuelle dans les essais
 - Il est extrêmement difficile de répondre à cette question
 - Notion « Déclineurs rapides »
 - Une réflexion nécessaire
 - Développement de marqueurs biochimiques?
 - Nouveaux protocoles?
- Mais problème du financement....

La baisse de prescription n'est pas observée chez tous (HAS 2016)



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.

Les patients jeunes

- Pas d'étude de la sous-population de MA à début précoce < 65 ans
- Moins de risque d'interaction médicamenteuse
- Moins de risque cardiaque
- Moins de risque de décès et de perdus de vue
- Une espérance de vie plus longue

- Une population idéale
- Prise en charge ciblée
- Etude spécifique

Durée de prescription insuffisante pour tous les ESSAIS
Laissez nous le temps de répondre!

PHRC SOS TRIALS

- **Objectif principal : évaluation** dépendance, institutionnalisation et décès chez des patients présentant une MA légère à modérée avec non-réponse aux IAC à 6 mois : poursuite ou arrêt des IAC.
- **Objectifs secondaires:** comparer les deux stratégies thérapeutiques pour d'autres critères de jugement : taux d'hospitalisation, consommation de psychotropes, évolution du score au MMS.
- **Durée d'étude** : 2 ans
- **Investigateur principal:** Jean-François Dartigues CHU Bordeaux
- **Centres Participants potentiels** : 22 CM et 28 CMRR
- **Nbre de patients:** 1205

France Alzheimer prêt à financer 200000 euros pour une étude clinique des CMRR

Conclusion

Effet MODERE mais
DEMONTRE et
CONFIRME

ROLE
STRUCTURANT

DOUX,
non
intrusif

PAS DANGEREUX

La France, un
pays européen

**POUR le
remboursement**

Prescription par des
experts

Principe de Justice :
le même système
de santé pour TOUS

Définir des
populations cibles

Etudes
complémentaires
= décision
éclairée

SEULS traitements,
validés pour cette
MALADIE GRAVE

Merci de votre attention et de votre
participation