







Les médicaments antiAlzheimer : pour ou contre le déremboursement ?



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

- 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

- 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)

- 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

- 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

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

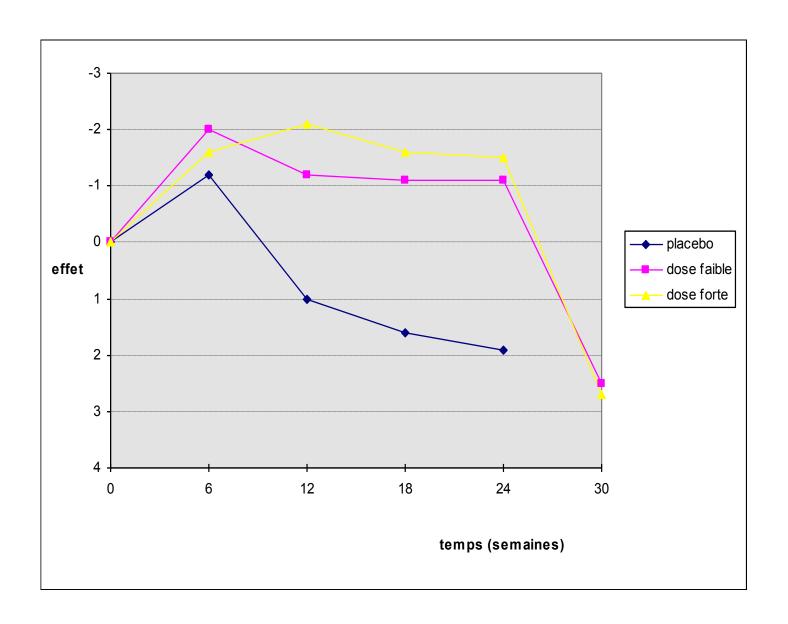
NPI, ADAS-nonCog

Résultats des études « pivotales »

- 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)</p>

Résultats des études « pivotales »

- 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

Inhibiteurs cholinestérases

- 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

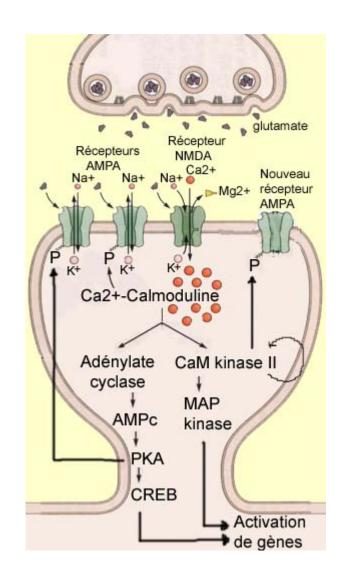
Inhibiteurs cholinestérases

- 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



- 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

- 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!»

Slate.fr9

Alzheimer: des médicaments inutiles, meurtriers, mais remboursés



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

Doctissimo

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

le**JDD**.fr

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

metr⊕i

Les autres médicaments qui inquiètent

France Soir

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





LE FIGARO

Les soins contre l'Alzheimer remis en cause

2011

- 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

- 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 Iche + mémantine
 - Aggravation de certains phénotypes cliniques
 - DFT-C/formes frontales de MA

- Génériques dès 2010
 - Désinvestissement de l'industrie pour ces molécules
- Baisses de prescriptions régulières depuis 2011

- → Déremboursement au 1er août 2018
 - Malgré la mobilisation des professionnels

- 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

- 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

- 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

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



placebo donépézil + Placebo mémantine

Poursuite du donépézil

donépézil (10 mg/ jour) + Placebo mémantine

Remplacement par la mémantine

placebo donépézil + mémantine (20 mg/jour)

Ajout de la mémantine

donépézil (10 mg/jour) + mémantine (20 mg/jour)

donépézil

10 mg/jour

Depuis au moins 3 mois

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

Apres 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 récidive, 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

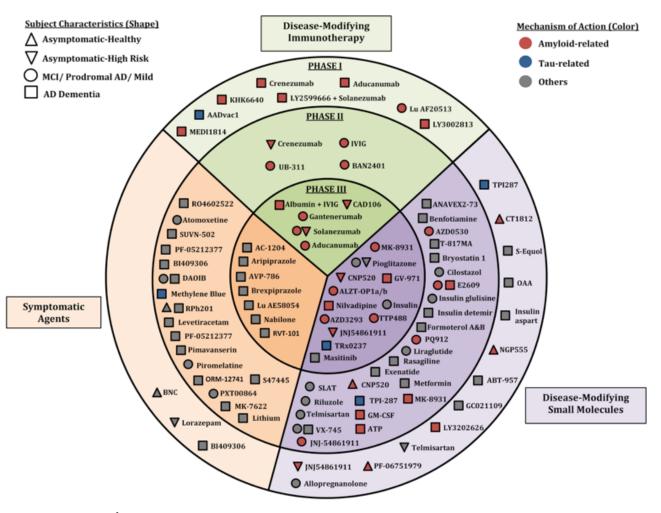
Amieva H et al. Int, Psychogeriatr 2016, Amieva H et al. Rev Neurol 2013, Reilly S et al. Cochrane Database Syst Rev. 2015, Woods B et al Cochrane Database Syst Rev. 2012

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

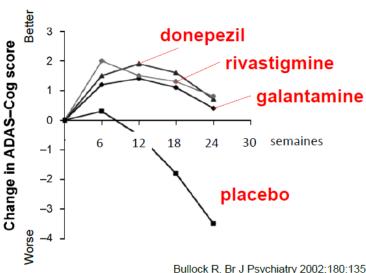
53% de Disease-modifying molecule

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 medicaments 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

Parce que le NICE est revenu sur sa décision

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



Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease

Robert Howard, M.D., Rupert McShane, F.R.C.Psych, James Lindesay, D.M. Craig Ritchie, M.D., Ph.D., Ashley Baldwin, M.R.C.Psych, Robert Barber, M.D. A listair Burns, F.R.C.Psych, Tom Dening, F.R.C.Psych, David Findlay, M.B., Ch.B., Clive Holmes, Ph.D., Alan Hughes, M.B., Ch.B., Robin Jacoby, D.M., Rob Jones, M.B., Ch.B., Roy Jones, M.B., Ian McKeith, F.Med.Sc., Ajay Macharouthu, M.R.C.Psych., John O'Brien, D. M., Peter Passmore, M.D., Bart Sheehan, M.D., Edmund Juszczak, M.Sc., Cornelius Katona, M.D., Robert Hills, D.Phil., Martin Knapp, Ph.D., Qive Ballard, M.D., Richard Brown, Ph.D. Sube Banerjee, M.D., Caroline Onions, P.G.Dip., Mary Griffin, R.G.N., Jessica Adams, B.Sc., Richard Gray, M.Sc., Tony Johnson, Ph.D., Peter Bentham, M.B., Ch.B., and Patrick Phillips, Ph.D.

ABSTRACT

Clinical trials have shown the benefits of cholinesterase inhibitors for the treatmen of mild-to-moderate Alzheimer's disease. It is not known whether treatment benefits continue after the progression to moderate-to-severe disease.

We assigned 295 community-dwelling patients who had been treated with donepezil Service, for at least 3 months and who had moderate or severe Alzheimer's disease (a score the MR) of 5 to 13 on the Standardized Mini-Mental State Examination (SMMSE, on which scores range from 0 to 30, with higher scores in dicating better cognitive function[) to continue donepezii, discontinue donepezii, discontinue donepezii and start memantine, or continue donepex! and start memantine. Patients received the study treatment for 52 weeks. The coprimary outcomes were scores on the SMMSE and on the Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS, on which scores range from 0 to 60, with higher scores indicating greater impairment). The minimum clinically important differences were 1.4 points on the SMMSE and 3.5 points on the EADLS.

time done-peril, had a score on the SMMSE that was higher by an average of 1.9 points. Our time of the control Patients assigned to continue donepezil, as compared with those assigned to discon-(95% confidence interval [CI], 1.3 to 2.5) and a score on the EADLS that was lower fast (P. Passer CVM confidence interface (Left, 12 to 2.2) and a source on the material was investigated (CVM confidence interface) by points (CVM confidence) in particular (Left, 12 to 4.3) (Prod) for both comparations, by Tatesta assigned to receive memanatrite, as compared with those assigned to receive memanatrite, as compared with those assigned to receive memanatrite placeb, had a source on the SMMEE that was an average of 1.2 points (Left; 12 to 14 to 15 higher (95% CI, 0.6 to 1.8; I+0.001) and a score on the BADLS that was 1.5 points lower 65% CI, 0.3 to 2.8; P=0.02). The efficacy of donepezil and of memantine did not differ significantly in the presence or absence of the other. There were no significant benefits of the combination of donepesil and memantine over donepesil alone.

CONCLOSIONS
In patients with moderate or severe Alzhei mer's disease, continued treatment with donepezil was associated with cognitive benefits that exceeded the minimum dinibulation of the part of cally important difference and with significant functional benefits over the course of or at robert phoward girld acute 12 months. (Funded by the U.K. Medical Research Council and the U.K. Alzheimer's Sodery; Ourrent Controlled Telals number, ISRCTN49545035.)

ard, M.K., R. Brown, S.B., J.A.) and the Wolfson Centre for Age Related Disease (C.B.), King's College London, the Centre for Mental Health, Impedal College Lon-

N Engl J Med 2002;566:893-903. Copyr ptr © 382Masschautt Medical

Donépézil and Mémantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease (DOMINO study)

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

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 QUESTIONS-RÉPONSES



BARCHER Preferenzianementak Milit Darping of Alberta

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

allower in minimum, of the en une que militaire. prividing de malalie. ones dighth along management for malatine d'Albeiron, de Paláneo es malalies grammation immune to make its is more. de love et que mon von best un alle : from agricerous fearilies as vane delaka de problema dema. Interpretation the orbital proper property. matigues de la matalle d'Attletore. Non-secures on promise line decayle. per l'argentemater litabliqué a module come division. Note the property of regions to requirement from Albert of limite, quitpe significative, de cesmblicareus, cotion que com com. L'un d'expre ma virus de publier un sammes conjuga hiji ya dansir da communicate and presents regards. If the first or product our regards, independent beginning that the following with least families. If has reported that which upp over efficient is a brillione. of the parties it had to rigournam and our hit salidies when his rights unimally. ques mon ligamen par les agresers régulaorien. Parson par le monde les syéria. Storm and Subject on a plantage of their

Alzheimer: non au déremboursement des médicaments symptomatiques

continue representative produces and in regions likelities, risige on poursito red out the remains in relief ni la limbarare primalitare ni les si. phonor a lagracione de pronor con-originar de mor legaciónique das. provide larger or continuous son milities dans le respect des routes in-

Name arrows hit surprise to thought participation, paralles artificaciones Paring Printers Printers Person could be dangered to produce the para la respectado en printes commendes professionaria e de pasienes, cer si'en pas un simple dienes. houseness of a more all the more received, make one provident descrimais de magnifé. Dans consider cas, des propositionism reviews are easily

applicate pairon in thirty facility. Nan server and a chorum supply the proper treat parties with. gent out on the highest three departs on seinde la Commission de managarence. money segment on is matched mai un i magnatio colde i la la applicate desta de autre. Il proposition accordance open word. diament our bire of inchance in on element and plan de parties on the a los jumps additio reductive a service. Dr offer present gledene Dybler.

puipe de mailleur controle : commun l'imprisité de ce a. . cest du proviption confiners à plus élieur, des la retrette désa representation of a profession is use on the profession and important in dealer a 64 learns par la 1831 m. des Non presses automobile que su mbligarenesses. O marrier and 1931. I maries de regales que una condición malmalista diperionil. incomplianable l'alliquies d'une les extremes que una president. mobile of the diagnostic rise per linear annihologies and linear in ghabiges or upe Disable de Disabadie ber rend Bet renner berende, mir plannerskiper an dienerski. Das promes Topperen ger von ment versit dienlegenste deuts. one directions date divers middle in recognitions are a promote regard. her adiese. Aftere on do not ... per la relatio Surranto ste do. rannos presento diparte vinge um la pirrarea la mainreale un des mallions. thingmakers deposition your brist. de persones malades son degreens a citil e de son montrepens arrives de la cita de cui comme par eva qui description from the property Champion of Mathematica in the consistenmalatin apparentes, alon qu'il grans de phaemars rigilante mes. ... s'miste amelieures par d'autre siè. Granden German de Teanstraine de mise per le mandet.

> Sign middomiens index пінійники в сокица ситили nocibi et dangemuza. (...), ce n'est

> Pup compression 666 orbours our guil. convenuir de merce en ceuvre mais une prodédure de nemás da marché 🗉

and up l'addition in presuper ma. Alleration respectives and XX. if offe per la vive use de source à l'alex e délegationlles appareus de water measurablesion, is mist reoranic de distributación acual del resente jusqu'à la publication par la HAR on may 2008 of our grains Personal drawing models of our price or sharp Affair. Le guide se lait que supression que chie de mesars, que les resurs. a agreement of the paragraph of the later. records the mind agreement.

Von alleme que le décentançan. men de una improvama richera. Indignativa que l'agracia d'agrégativa de montre su maissant para en for-

published in some day recognises make. centra des parieres (PS) que conservaper la militarité suriande. Ces dépresse un licenten proprimario) la sub traint de la malación es promoco asmindre plugings remajors train red. live of the company made to purpose the live receive management of management a loss regissionismo mana am despute referentisan magen is they supplemented distribution in its property on Decision. per seus billeunes sons por na motorpea les plus d'escole, et qui n'es par adminable. Comme vous save to National Institute for Bright

> (NEX), Replications in in 1945 on December. Unit upd a la rignes. marker days large. tion de l'argent pro-Married Street, or other Desires. arrier moral phases. hades independen-

and Care Burelinus

Non contra Apierone impies opili mise se repen rela libellier. des répressables par constité dans la mille na de médicacions recordes.

lide, non unhaires arise non native are implicable infanille using managing applicable blood accompanies and regulation principles. required from the Children Control plan-Afficiale maintainmealth of locker deprofesso français dans des frantes inceparticular of minimum or a series (nominas in symptomotique) de la mateir d'Atleine. Il re m elle sances might up its pairon particl. parameters for the layer objective from the military many recognition in plants. remained management for the selle qui presentati de comprese le ... reconfedentalate, c'escla direpoliti. character and the time the directionages. Cleane in presente de dispomen n'es par justifé par un indée : le paur un paireur de mende prées.

produce out one other on phill date BETTER.

Contribution singular de grant. nemen francis menomen à laire Fidelin of an approximate program on advance named to a solute interpretability one. me celui de l'Abbletione Disease lone. maticual, qui s'impalher de la distribude la Prace de le parregione se acde jane er beskalle og malement. mark the same in the

Malare lambiture, depois on acredred, phalests groupement profes-Greek is within some in this. mit Commission de la provincia de elskinds missen symptomise. de la maladie d'Albindone réalisée par is the two littles are not reported by many districts and districts to provide the Dispression wide Plans

Non-your designation door valve. ordenen e paldiparen de receb per controlle belon qui depend la princon uits another have decodale to have proposable of driver in configure oper persons les pasieurs, leurs lamilles e la probabilitación las la procesas de destala recoglise de sont

Verifie maior, Madagor la ministro. the manufacture of the sales.

has resignative de mor bear de mbletin de 21 mars, mbasile de reporters to the reference page is the latin Alabatan washing against the CARD of Figure property and as shown national de municipale la prior manistra in large breaker as behalf. miles procured audionalities make denoted perforable services as solation probabilities. France Solutions on France Publishers, Inc. drug principales association regel. provide to the provinces malatine to the leur landle, underlane expirienmanifester comin become a

Levertine complé extremeleur maint pe lalis continuinal enigns si a and the manner our labour. It

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 génériqués!
- 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 répondeurs, 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 couteux

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 médecinmalade 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 malfaisance

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 décide 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 définis par la commission lors de la réévaluation de 2011 »

La meilleure réponse à apporter est-elle ?

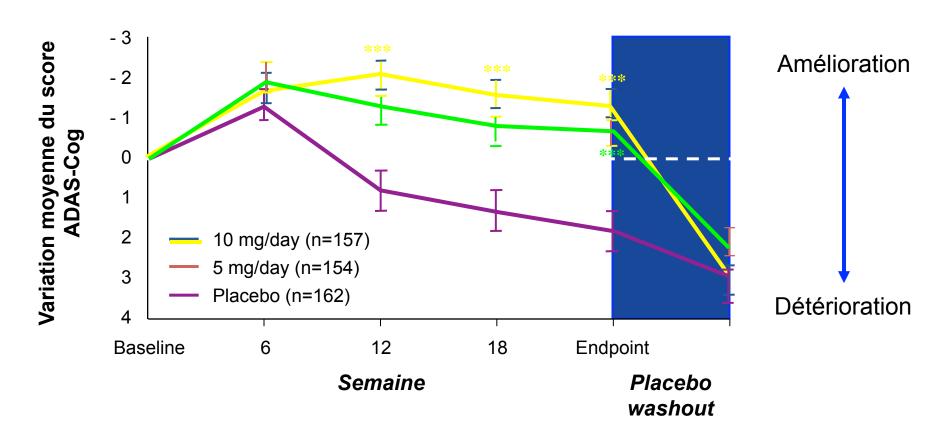
1/Le déremboursement

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

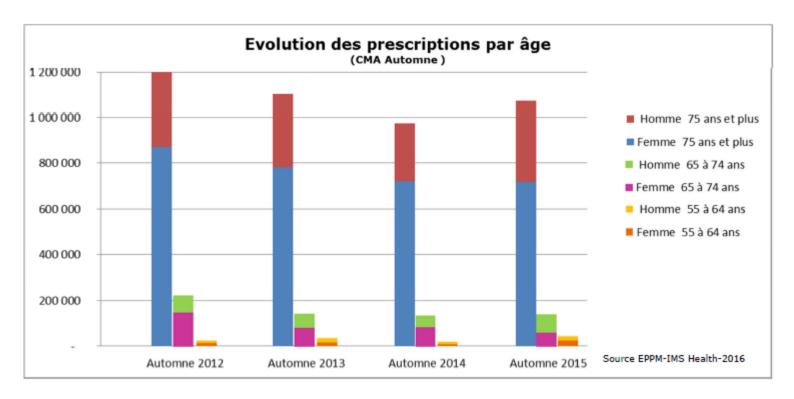
Les CMRR si!

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

Etudes
complémentaires
=décision
éclairée

SEULS traitements, validés pour cette MALADIE GRAVE

Merci de votre attention et de votre participation