

ANNEXE 1

Des Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) :

A. DONEPEZIL (ARICEPT)

A.1. Résumé des données disponibles

A.1.1. Rappel des conclusions de l'avis de réévaluation du 20 juin 2007

Les données provenant de la méta-analyse Cochrane (2006)¹ ont confirmé qu'un traitement par donépézil 5 ou 10 mg/j chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer était plus efficace que le placebo en termes d'évolution des fonctions cognitives et d'impression clinique globale des soignants (14 études cliniques) après 3 mois, 6 mois et 1 an de traitement.

A noter que, selon les auteurs de ce travail, ce bénéfice a été établi chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer à un stade de sévérité qualifié de léger à sévère (hors AMM actuellement). Un bénéfice sur les activités de la vie quotidienne et sur les troubles du comportement associés a aussi été observé. Cet impact, modeste, est moins bien documenté. L'impact sur la qualité de vie n'est pas documenté. La quantité d'effet attribué au donépézil à raison de 5 ou 10 mg/j n'a pas été importante pour l'ensemble des critères évalués et la question de la pertinence clinique des effets observés se pose, tant du point de vue de la taille de l'effet que de son impact réel pour les patients : pour illustration, un écart de 2,8 points sur un score composite de l'échelle ADAS-Cog de 70 points pour les fonctions cognitives.

Le choix de la posologie à 10 mg/j de donépézil par rapport à celle de 5 mg/j peut se discuter au vu des résultats observés : bénéfice clinique supplémentaire à 10 mg/j globalement marginal (aucune différence entre les deux dosages selon l'évaluation aux échelles CIBIC plus, CDR-SB et MMSE et différence de 1 point sur l'ADAS-Cog) mais meilleure tolérance à la posologie de 5 mg/j.

A noter que les études les plus récentes n'ont pas évalué la posologie de 5 mg/j. On ne dispose pas de donnée permettant d'apprécier l'effet du donépézil à plus long terme. Les auteurs de la méta-analyse rappellent la nécessité d'étudier la durée optimale de traitement et les indicateurs d'arrêt du traitement pour absence de bénéfice (implications for research).

A.1.2. Nouvelles données cliniques d'efficacité

Dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, aucune nouvelle étude randomisée comparant donépézil au placebo n'a été présentée par le laboratoire.

Résumé du rapport PenTAG (NICE 2011)

Les auteurs indiquent qu'aucune nouvelle revue systématique ou méta-analyse de bonne qualité méthodologique selon les recommandations PRISMA² n'a été retrouvée depuis 2004.

Cinq nouvelles études cliniques randomisées versus placebo ont été prises en compte^{3,4,5,6,7}. Leur plan d'étude, les caractéristiques des patients et une évaluation de leur validité interne

¹ Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No : CD001190. DOI:10.1002/14651858.CD001190.pub2

² Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ (Clinical research ed) 2009;339(jul21_1):b2535.

³ Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: A comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. European Journal of Neurology 2006;13(9):981-985.

sont présentés dans le rapport (cf. tableaux 3, 4 et 5). A noter que leur qualité méthodologique n'a pas été jugée bonne et que leur durée ne dépasse pas 6 mois.

Une analyse en intention de traiter n'a été présentée que pour deux des nouvelles études. Les trois autres études utilisent pour méthode de gestion des données manquantes une analyse en OC (observed case(s)) qui tend à surestimer les résultats en faveur du donépétil.

Des données nouvelles sont disponibles pour 5 études sur la cognition (tableau 6) et pour une étude sur le retentissement sur les activités de la vie quotidienne (tableau 7) et sur l'impression clinique globale de changement (tableau 8). Il n'y a pas de nouvelle donnée pour pouvoir réévaluer la taille d'effet sur les troubles du comportement, la qualité de vie et les effets indésirables.

Les études retenues^{8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23} par le NICE en 2004 avaient été prises en compte lors de la réévaluation de 2007 par la Commission.

⁴ Dos Santos Moraes WA, Poyares DR, Guilleminault C, Ramos LR, Ferreira Bertolucci PH, Tufik S. The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: A double-blind placebo-controlled study. *Sleep* 2006;29(2):199-205.

⁵ Moraes W, Poyares D, Sukys-Claudino L, Guilleminault C, Tufik S. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: A double-blind, placebo-controlled study. *Chest* 2008;133(3):677-683.

⁶ Peng DT, Xu XH, Wang LN. Efficiency and safety assessment of donepezil for treating mild and moderate Alzheimer disease. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2005;9(13):170-172.

⁷ Winstein CJ, Bentzen KR, Boyd L, Schneider LS. Does the cholinesterase inhibitor, donepezil, benefit both declarative and non-declarative processes in mild to moderate Alzheimer's disease? *Current Alzheimer Research* 2007;4(3):273-276.

⁸ Bentham P, Gray R, Raftery J, Hills R, Sellwood E, Courtney C, Farrell D, Hardyman W, Crome P, Edwards S, Lendon C, Lynch L. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363(9427):2105-2115.

⁹ Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Moeller HJ, Rogers SL, Friedhoff LT. The effects of donepezil in Alzheimer's disease: results from a multinational trial. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 1999; 10(3):237-244.

¹⁰ Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B, Emir B, Subbiah P, Donepezil M. Functional, cognitive and behavioral effects of donepezil in patients with moderate Alzheimer's disease. *Current Medical Research and Opinion* 2002; 18(6):347.

¹¹ Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB, Gomez-Isla T, Hayden DL, Schoenfeld DA, Walsh KL, Corwin C, Daffner KR, Friedman P. Donepezil Therapy in Clinical Practice: A Randomized Crossover Study. *Arch Neurol* 2000; 57(1):94-99.

¹² Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, Olivieri S, Langley A, Pandita-Gunawardena ND, Hogg F, Clare C, Damms J. The efficacy of donepezil in the Confidential material highlighted and underlined PenTAG 2010 treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63(2):214-219.

¹³ Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, Hasegawa K, Kameyama M, Nishimura T. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. E2020 Study Group. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 11(6):299.

¹⁴ Krishnan K, Charles HC, Doraiswamy PM, Mintzer J, Weisler R, Yu X. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160(11).

¹⁵ Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Leni JR, Rogers SL, Perdomo CA, Pratt RD. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001; 57(3):481.

¹⁶ Johannsen P, Barcikowska M, Dautzenberg P, Hampel H, Hasselbalch S, Sakka P, Tilker H, Tury F, Qvitzau S, Richardson S, Xu Y, Schwam E, Schindler R. Donepezil-treated Alzheimer's disease patients with apparent initial cognitive decline demonstrate significant benefits when therapy is continued: results from a randomised, placebo-controlled trial. *International Psychogeriatrics* 2003; 15: 106-107.

¹⁷ Johannsen P, Salmon E, Hampel H, Xu Y, Richardson S, Qvitzau S, Schindler R. Assessing therapeutic efficacy in a progressive disease: A study of donepezil in Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2006; 20(4):311-325.

¹⁸ Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50(1):136.

¹⁹ Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158(9):1021.

²⁰ Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 1996; 7:293-303.

²¹ Seltzer B, Zolnouni P, Nunez M, Goldman R, Kumar D, Leni J, Richardson S. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: A randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61(12):1852-1856.

²² Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, Wetterholm AL, Zhang R, Haglund A, Subbiah P. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57(3):489.

²³ Wimo A, Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wetterholm AL, Mastey V, Haglund A, Zhang R. An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: results of a 1-year, double-blind, randomized trial. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2003; 15(1):44.

➤ EFFETS SUR LA COGNITION :

En 2004, six études avaient montré la supériorité du donépézil versus placebo sur les troubles cognitifs évalués avec l'échelle ADAS-Cog (effet dose-dépendant possible dans certaines des études).

Les résultats d'efficacité de quatre nouvelles études sur la cognition sont décrits au tableau 6. Une analyse en intention de traiter n'a été faite que pour deux d'entre elles (Mazza et al, 2006 et Winstein et al, 2007).

Il n'y a pas de donnée nouvelle documentant les effets mesurés sur l'ADAS-cog à 12 et à 24 semaines. Une nouvelle étude a documenté l'effet mesuré sur le MMSE à 24 semaines.

La méta-analyse montre un effet statistiquement significatif du donépézil par rapport au placebo qui s'accroît au fil du temps sur l'ADAS-Cog (0 à 70 points) et au MMSE (0 à 30 points) :

ADAS-Cog (cf. figures 7 et 8).

12 semaines (10 mg/j) WMD = - 1,97 (IC 95% : [-3,38 ; -0,56]), p = 0,006 ;

24 semaines (10 mg/j) WMD = - 2,90 (IC 95% : [-3,61 ; -2,18]), p <0,001.

MMSE (cf. figures 9 et 10).

12 semaines (10 mg/j) WMD = 1,17 (IC 95% : [0,88 ; 1,45]), p <0,001

24 semaines (5 mg/j et 10mg/j) WMD = 1,21 (IC 95% : [0,84 ; 1,57]), p <0,001

Une analyse groupée de l'ensemble des neuf études comportant des résultats sur la cognition à 24-26 semaines montre un effet en faveur du donépézil par rapport au placebo : SMD = 0,40 (IC 95% : [0,29 ; 0,50]), p<0,001 (figure 11 ; appendice 6).

➤ RETENTISSEMENT SUR LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE :

En 2004, l'évaluation des effets du donépézil avait été faite sur la base des résultats de huit études versus placebo. L'effet du donépézil était supérieur au placebo, sur l'amélioration ou la limitation de la détérioration des activités de la vie quotidienne, appréciées par l'échelle ADL. Cet effet était mal établi et aucune différence avec le placebo n'ayant été mise en évidence dans les études de plus longue durée.

Dans une nouvelle étude (Peng et al, 2005, tableau 7), un effet significatif à 12 semaines du donépézil (5 mg/j) a été mis en évidence sur l'échelle ADL (selon une analyse qui n'était pas en intention de traiter) en comparaison au placebo : score moyen avec donépézil = 40,5 (SD 7,6), score moyen avec placebo = 49,5 (SD 6,3), p <0,01.

A 24 semaines, il n'y a pas de donnée nouvelle.

La méta-analyse ne permet pas de quantifier la taille d'effet compte tenu de l'hétérogénéité des critères d'évaluation.

Après 24 semaines de traitement, une analyse groupée des études fait néanmoins apparaître un effet en faveur du donépézil (tous dosages) versus placebo : SMD = 0,30 (IC 95% [0,14 ; 0,45]), p<0,001 (figure 12 et appendice 6).

➤ EFFETS SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT :

Quatre études cliniques avaient suggéré un possible effet sur l'humeur et le comportement mesuré sur l'échelle NPI.

Il n'y a pas de donnée nouvelle dans le rapport PenTAG. A noter qu'une étude comparative²⁴, non prise en compte dans le rapport PenTAG, a évalué l'efficacité de 10 mg/j de donépézil versus placebo pour traiter une agitation jugée cliniquement importante chez 272 patients ayant un diagnostic de maladie d'Alzheimer. L'agitation avait résisté préalablement à un traitement psychosocial. Aucune différence après 12 semaines de traitement entre donépézil et placebo n'a été observée selon l'évaluation mesurée à l'aide des échelles suivantes : Cohen Mansfield Agitation Inventory (critère principal de jugement), Neuropsychiatric Inventory, Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale, Clinician's Global Impression of Change.

La méta-analyse des études déjà prises en compte ne montre pas d'effet significatif du donépézil en comparaison au placebo à 12 et à 24 semaines (figures 13 et 14).

➤ EFFET SELON L'EVALUATION GLOBALE (IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE DE CHANGEMENT) :

En 2004, sept études cliniques ont évalué l'effet du donépézil par rapport au placebo aux échelles CGIC ou CIBIC Plus : l'efficacité du donépézil n'a pas été clairement établie.

La méta-analyse des études prises en compte en 2004 montre un effet significatif de 10 mg/j de donépézil comparativement au placebo selon l'échelle CIBIC-Plus (figures 15 et 16) :

- à 12 semaines : WDM = - 0,38 (IC 95% : [-0,49 ; -0,26]), p <0,001
- à 24 semaines : WDM = - 0,43 (IC 95% : [-0,55, -0,31]), p <0,001.

Une nouvelle étude (Peng et al, 2005) a mis en évidence une différence statistiquement significative entre donépézil et le placebo sur l'échelle Clinical Dementia Rating (CDR) : score moyen avec donepezil = 1,2 (SD 0,2), score moyen avec placebo = 2,0 (SD 0,2), p <0,01 (tableau 8). La méta-analyse des résultats à l'échelle CDR (figures 17 et 18) montre une différence statistiquement significative entre 10 mg/j de donépézil et le placebo :

- à 12 semaines WDM = - 0,26 (IC 95% : [-0,44 ; -0,09]), p <0,003
- à 24 semaines WMD = - 0,57 (IC 95% : [-0,85 ; -0,29]), p <0,001

Selon l'analyse groupée des données disponibles à 24-26 semaines des études déjà prises en compte en 2004, une différence statistiquement significative entre donépézil et le placebo est retrouvé : SMD=0,38 (IC 95% : [0,27 ; 0,48]), p<0,001 (figure 19).

➤ EFFET SUR LA QUALITE DE VIE : pas de donnée nouvelle.

➤ EFFET POUR DIFFERER L'ENTREE EN INSTITUTION : non établi.

➤ REDUCTION DE LA MORTALITE : non établi.

²⁴ Howard RJ, Juszczak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R, Burns A, Holmes C, Jacoby R, Johnson T, Knapp M, Lindsay J, O'Brien JT, Wilcock G, Katona C, Jones RW, De Cesare J, Rodger M and for the CALM-AD Trial Group Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. N Engl J Med 2007; 357(14):1382-92.

Conclusion :

Une présentation des principaux résultats des études comparatives versus placebo retenues a été faite en figures 20, 21 et 22. De nouvelles données cliniques confirment un effet statistiquement significatif du donépézil par rapport au placebo sur les troubles cognitifs et fonctionnels et à l'impression clinique globale.

La taille de cet effet, est faible et de pertinence clinique discutable. D'autant que la gestion des données manquantes dans certaines études tend à surestimer les effets du donépézil.

Il n'y a pas de preuve que le donépézil ait plus d'effet que le placebo sur les troubles du comportement et sur la qualité de vie du patient ou des aidants.

On ne sait toujours pas si le donépézil ralentit la progression de la maladie et est susceptible de retarder l'entrée en institution. Aucun impact sur la réduction de la mortalité n'a été établi.

La durée des études cliniques est trop limitée (de l'ordre de 6 mois) au regard des cinq années ou plus, durant laquelle les patients sont susceptibles de recevoir le médicament : La question de la taille d'effet de l'efficacité au-delà de 6 mois de traitement est posée.

B. GALANTAMINE (REMINYL)

B.1. Résumé des données disponibles

B.1.1. Rappel des conclusions de l'avis de réévaluation du 20 juin 2007

Le profil des patients inclus dans les études de la méta-analyse Cochrane a été similaire à celui des patients inclus dans les études évaluant les traitements de la maladie d'Alzheimer : principalement des patients ambulatoires ayant une forme légère à modérément sévère de la maladie.

Chez ces patients, cette méta-analyse a confirmé dans des études d'une durée de 3 à 6 mois que la galantamine a été plus efficace que le placebo sur la cognition (écart de 3 points sur l'ADAS-Cog après 6 mois de traitement) et l'impression clinique globale. Les données cliniques permettant d'apprécier son impact sur les activités de la vie quotidienne ou sur les troubles du comportement sont limitées. La quantité d'effet observée a été comparable à celle mise en évidence pour la rivastigmine ou le donépézil. Le bénéfice clinique mis en évidence a été modeste.

Bien qu'il n'y ait pas d'effet dose-réponse statistiquement significatif, les posologies supérieures à 8 mg/jour ont été celles pour lesquelles des résultats statistiquement significatifs ont été principalement observés.

- Compte tenu de leurs limites méthodologiques, les résultats des études de suivi (phases d'extension) ou des comparaisons historiques n'ont pas permis d'apprécier l'intérêt à moyen ou long terme (au-delà de 6 mois) de la galantamine.
- L'efficacité de la galantamine chez les sujets ayant développé une forme sévère de la maladie d'Alzheimer (hors AMM) n'a pas été évaluée.

De nouvelles études seraient nécessaires afin de mieux évaluer l'impact clinique de la galantamine sur les activités de la vie quotidienne, les troubles du comportement et la charge des aidants, mais aussi pour confirmer que la posologie de 16 mg/j est celle ayant le meilleur rapport bénéfice/risque.

Des évaluations faites à l'issue de périodes d'administration plus longue (au-delà de 6 mois) et chez des patients plus représentatifs (cf. critères de non inclusion des études) de la population des patients apparaissent aussi nécessaires. On ne dispose pas actuellement d'étude permettant de situer la place et l'intérêt de la galantamine par rapport aux autres IACHÉ et/ou à la mémantine.

NB. La méta-analyse de la Cochrane faite en 2006²⁵ n'a pas été actualisée.

²⁵ Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD001747. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3

B.1.2. Nouvelles données cliniques d'efficacité

Résumé du rapport PenTAG (NICE 2011)

Les études retenues^{26,27,28,29,30,31} par le NICE en 2004 ont été prises en compte lors de la réévaluation de 2007 par la Commission.

Trois nouvelles études cliniques randomisées versus placebo ont été retenues^{32,33,34}. Leur plan d'étude, les caractéristiques des patients et une évaluation de leur validité interne sont présentés dans le rapport (cf. tableaux 9, 10 et 11).

➤ EFFETS SUR LA COGNITION :

En 2004, selon six études publiées, la galantamine semblait conférer un avantage statistiquement significatif pour les patients sur la cognition sur l'échelle ADAS-cog par rapport au placebo. La taille de l'effet variait en fonction de la dose de galantamine, avec une différence en faveur de la galantamine de 1,3 point pour 8 mg/j, de 3,1 points avec 16 mg/j, de 1,7 points avec 18 mg/j, de 2,5 à 2,8 points avec 16 ou 24 mg/j, de 1,7 à 3,4 points avec 24 à 32 mg/j et de 2,3 points avec 36 mg/j. De plus, les patients « répondeurs », définis par une amélioration de 4 points ou plus sur l'échelle ADAS-Cog, ont été plus nombreux (de 14 à 17%) parmi ceux recevant la galantamine que parmi ceux sous placebo.

Les résultats d'efficacité des trois nouvelles études sur la cognition sont décrits au tableau 12. Ils confirment un effet supérieur de la galantamine par rapport au placebo sur l'échelle ADAS-cog jusqu'à 26 semaines, sachant que l'analyse des données manquantes par la méthode LOCF ou OC tend à surestimer l'effet de la galantamine.

La méta-analyse prenant en compte l'ensemble des résultats sur la cognition des études disponibles confirme un effet significatif de la galantamine (≤ 24 mg/j) par rapport au placebo sur l'ADAS-Cog (cf. figures 23 et 24) :

- à 12-16 semaines : WMD = - 2,39 (IC 95% : [-2,80 ; -1,97]), p <0,001.
- à 21-26 semaines : WMD = - 2,96 (IC 95% : [-3,41 ; - 2,51]), p <0,001.

²⁶ Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000; 54(12):2261.

²⁷ Rockwood K, Mintzer J, Truyen L, Wessel T, Wilkinson D. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. *British Medical Journal* 2001; 71(5):589.

²⁸ Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Liliensfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000; 54(12):2269.

²⁹ Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kershaw PR, Yuan W. Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161(3):532-538.

³⁰ Wilcock GK, Liliensfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2000; 321(7274):1445.

³¹ Wilkinson D, Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2001; 16(9):852.

³² Bullock R, Erkinjuntti T, Liliensfeld S. Management of patients with Alzheimer's disease plus cerebrovascular disease: 12-Month treatment with galantamine. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2004; 17(1-2):29-34.

³³ Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FCV, Truyen L, Gold M, Damaraju CRV. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2005; 20(2-3):120-132.

³⁴ Rockwood K, Fay S, Song X, MacKnight C, Gorman M. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: A randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal* 2006; 174(8):1099-1105.

➤ RETENTISSEMENT SUR LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE :

En 2004, l'évaluation des effets de la rivastigmine reposait sur les résultats de :

- trois études montrant une détérioration plus lente sur l'échelle DAD chez les patients recevant 24-32 mg/j de galantamine que chez ceux sous placebo.
- deux études montrant une détérioration plus faible sur l'échelle ADSC-ADL chez les patients recevant 16 mg/j et/ou 24 mg/j de galantamine que chez ceux sous placebo.

Un bénéfice en faveur de la galantamine par rapport au placebo est retrouvé dans les trois nouvelles études prises en compte (cf. tableau 13).

La méta-analyse prenant en compte l'ensemble des résultats des études disponibles confirme un effet fonctionnel significatif de la galantamine (≤ 24 mg/j) par rapport au placebo :

ADCS-ADL (cf. figures 25 et 26) :

- à 12-13 semaines : WMD = 1,39 (IC 95% : [0,59 ; 2,20]), $p < 0,001$.
- à 21-26 semaines : WMD = 2,23 (IC 95% : [1,33 ; 3,14]), $p < 0,001$.

DAD (cf. figures 27) :

- à 21-26 semaines : WMD = 3,76 (IC 95% : [1,66 ; 5,86]), $p < 0,001$.

L'analyse groupée de l'ensemble des études comportant des résultats à 21-26 semaines sur le retentissement fonctionnel confirme également un effet supérieur de la galantamine (toutes posologies) par rapport au placebo : SMD=0,27 (IC 95% : [0,18 ; 0,34]), $p < 0,001$ (figure 28 ; appendice 6).

➤ EFFET SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT :

En 2004, l'évaluation des effets de la galantamine reposait sur les résultats de trois études montrant une amélioration ou une moindre détérioration sur l'échelle NPI chez les patients recevant 16 mg/j de galantamine que chez ceux sous placebo.

Parmi les nouvelles études, une seule étude rapporte des données : aucune différence significative sur le comportement sur l'échelle NPI entre les bras placebo et galantamine n'a été mise en évidence dans l'étude Brodaty et al^{ref} (cf. tableau 14).

La méta-analyse prenant en compte l'ensemble des résultats disponibles des études sur l'échelle NPI confirme un effet significatif de la galantamine par rapport au placebo (tous dosages) à 21-26 semaines : WMD = - 1,46 (IC 95% : [-2,59 ; -0,34]), $p = 0,012$, mais pas à 13 semaines (cf. figures 29 et 30).

➤ EFFET SELON L'EVALUATION GLOBALE (IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE DE CHANGEMENT) :

En 2004, dans six études comportant une mesure sur l'échelle CIBIC-Plus, un effet supérieur de la galantamine par rapport au placebo a été mis en évidence : une amélioration a été rapportée chez davantage de patients recevant la galantamine (de 0 à 6,5%) ; à l'inverse, la proportion de patients se détériorant a été plus grande sous placebo (de 4 à 18%). Davantage de patients considérés comme répondeurs avaient reçu de la galantamine : de 4% (8 mg/j) à 17% (24 mg/j). Mais la méta-analyse de ces études n'a pas permis de confirmer ces résultats.

Les résultats de deux études nouvelles portant sur l'échelle CIBIC sont contradictoires : ils sont en faveur de la galantamine dans l'étude Rockwood et al ref mais pas dans l'étude Brodaty et al ref (cf. tableau 15).

La méta-analyse des études disponibles montre un effet significatif de la galantamine par rapport au placebo sur l'échelle CIBIC-plus à 26 semaines :
CIBIC-Plus (figure 31) : WMD = - 0,20 (IC 95% : [-0,30, -0,09]), p < 0,001.

- EFFET SUR LA QUALITE DE VIE : pas de donnée.
- EFFET POUR DIFFERER L'ENTREE EN INSTITUTION : non établi.
- REDUCTION DE LA MORTALITE : non établi.

Conclusion :

Une présentation des résultats des trois nouvelles études comparatives versus placebo a été faite en figures 32 et 33.

Les études nouvelles confirment un effet de la galantamine par rapport au placebo essentiellement sur la cognition et le retentissement des activités de la vie quotidienne :

- la taille d'effet sur les troubles cognitifs mesurés sur l'ADAS-cog est plus marquée à 21-26 semaines WMD = - 2,96 (IC 95% : [-3,41 ; -2,51]), p < 0,001 qu'à 12-16 semaines (WMD = -2,39 ; IC 95% : [-2,80 ; -1,97]), p < 0,001.
- l'effet fonctionnel est plus important sous galantamine que sous placebo à 21-26 semaines sur les échelles ADCS-ADL, (WMD = 2,23 (IC 95% : 1,33 ; 3.14), p < 0.001 et DAD, WMD = 3,76 (IC 95% : [1,66 ; 5,86]), p < 0,001.

Par ailleurs, la méta-analyse des résultats sur l'échelle NPI à 21-26 semaines montre un effet sur le comportement plus important sous galantamine que sous placebo (WMD = - 1,46 (IC 95% : [-2,59 ; -0,34]), p = 0,012, mais pas à 13 semaines.

L'effet de la galantamine en comparaison au placebo selon l'impression clinique globale a été évalué sur l'échelle CIBIC plus dans deux nouvelles études, la galantamine ayant eu plus d'effet que le placebo dans l'une. La méta-analyse montre un effet significatif de la galantamine en comparaison au placebo à 26 semaines (WMD = -0,20 (IC 95% : [-0,30 ; -0,09]), p < 0,001, (≤ 24 mg/j).

La pertinence clinique de ces effets reste discutable compte tenu de leur taille et sachant que la gestion des données manquantes (selon les méthodes LOCF ou OC) dans ces études a eu pour effet de surestimer les effets en faveur de la galantamine.

On ne sait pas si la galantamine ralentit la progression de la maladie ou si elle est susceptible de retarder l'entrée en institution. Aucun impact sur la réduction de la mortalité n'a été établi.

La durée des études cliniques est trop limitée (de l'ordre de 6 mois) au regard des cinq années ou plus durant laquelle les patients sont susceptibles de recevoir le médicament et l'on se pose la question de l'efficacité (taille d'effet) au-delà de 6 mois de traitement.

C. RIVASTIGMINE (EXELON)

C.1. Résumé des données disponibles

C.1.1. Rappel des conclusions de l'avis de réévaluation du 20 juin 2007

Une méta-analyse Cochrane³⁵ a recherché l'ensemble des études randomisées rivastigmine versus placebo disponibles au 13 septembre 2005. Ces données ont confirmé que, chez des patients ayant un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer à un stade léger à modérément sévère, la rivastigmine a eu plus d'effet qu'un placebo sur la cognition et les activités de la vie quotidienne après 26 semaines de traitement et à une posologie de 6 à 12 mg/j. De même, moins de patients ont été classés aux stades les plus sévères après un traitement par rivastigmine. A une posologie comprise entre 1 et 4 mg/j, l'efficacité n'a été observée que sur la cognition (écart de 2 points après 6 mois de traitement à l'ADAS-Cog).

La quantité d'effet a été modeste et la question de la pertinence clinique des effets observés se pose, d'autant que la durée de suivi des études randomisées ayant comparé la rivastigmine au placebo a été limitée à 6 mois.

Cette méta-analyse n'a pas permis de répondre aux questions suivantes : influence du schéma d'administration pour réduire la survenue des effets indésirables, intérêt d'un fractionnement de la posologie en plusieurs prises quotidiennes (en 3 prises au lieu de 2 par exemple) ou selon d'autres modalités, efficacité de la rivastigmine au-delà de 6 mois de traitement et pertinence clinique des effets observés.

C.1.2. Nouvelles données cliniques d'efficacité

Aucune nouvelle étude comparative randomisée rivastigmine versus placebo n'a été présentée.

Résumé du rapport PenTAG (NICE 2011)

Trois nouvelles études cliniques randomisées versus placebo ont été prises en compte^{36,37,38}

Leur plan d'étude, les caractéristiques des patients et une évaluation de leur validité interne sont présentés dans le rapport (cf. tableaux 17, 18 et 19).

Les études retenues^{39,40,41,42} par le NICE en 2004 ont été prises en compte lors de la réévaluation de 2007 par la Commission.

³⁵ Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. The Cochrane Database Syst Rev. 2000; Issue 4 PAGES,

³⁶ Feldman HH, Lane R. Rivastigmine: A placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2007; 78(10):1056-1063.

³⁷ Mowla A, Mosavinasab M, Haghshenas H, Haghghi AB. Does serotonin augmentation have any effect on cognition and activities of daily living in Alzheimer's dementia? A double-blind, placebo-controlled clinical trial. Journal of Clinical Psychopharmacology 2007; 27(5):484-487.

³⁸ Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofri M, Sadowsky C, Zechner S, Nagel J, Lane R. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease - Rivastigmine patch versus capsule. International Journal of Geriatric Psychiatry 2007; 22(5):456-467.

³⁹ Agid Y, Dubois B, Anand R, Gharabawi G. Efficacy and tolerability of rivastigmine in patients with dementia of the Alzheimer type. Current Therapeutic Research 1998; 59(12):837-845.

⁴⁰ Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate) a new acetylcholinesterase inhibitor in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. International Journal of Geriatric Psychiatry 1998; 1(2):55-65.

⁴¹ Forette F, Anand R, Gharabawi G. A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated dose of rivastigmine (Exelon [R]). European Journal of Neurology 1999; 6(4):423-429.

⁴² Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, Stalhelin HB, Hartman R, Gharabawi M, Bayer T. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial Commentary: Another piece of the Alzheimer's jigsaw. British Medical Journal 1999; 318(7184):633.

➤ EFFETS SUR LA COGNITION :

En 2004, des différences significatives en faveur des bras rivastigmine (6 -12 mg/j) ont été mises en évidence dans deux des trois études publiées à l'ADAS-cog et au MMSE.

Les résultats d'efficacité des trois nouvelles études sur la cognition sont décrits au tableau 20. Un effet dose-dépendant en faveur de la rivastigmine a été observé, l'effet étant maximum pour des doses de plus de 12 mg/j de rivastigmine. Une analyse en intention de traiter n'a été faite que pour une seule de ces trois études (Feldman HH et al, 2007).

Les méta-analyses prenant en compte l'ensemble des résultats sur la cognition (échelles ADAS-Cog et MMSE) dans les études disponibles, montrent un effet significatif de 12 mg/j de rivastigmine par rapport au placebo à 24-26 semaines :

- ADAS-Cog : WMD = - 2,46 (IC 95% :[-3,37 ; -1,56]), p <0,001.

- MMSE : WMD = 1,02 (IC 95% : [0,63 ; 1,41]), p <0,001.

L'analyse groupée de l'ensemble des études comportant des résultats sur la cognition confirme également la supériorité de la rivastigmine par rapport au placebo : SMD = 0,28 (IC 95% : [0,14 ; 0,42]), p<0,001 (figure 36 ; appendice 6).

➤ RETENTISSEMENT SUR LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE :

En 2004, l'évaluation des effets de la rivastigmine reposait sur les résultats de deux études considérant l'échelle PDS. Dans l'une de ces études, 6-12 mg/j de rivastigmine a été plus efficace que le placebo ; dans l'autre, une proportion plus importante de patients par comparaison au placebo a eu une amélioration d'au moins 10% du PDS chez les patients recevant 6-12 mg/j de rivastigmine.

Un bénéfice en faveur de la rivastigmine à l'échelle PDS est mis en évidence à 26 semaines dans l'étude de Feldman^{ref} et à 12 semaines sur l'échelle ADCS-ADL (dans l'étude Mowla (cf. tableau 21).

La méta-analyse des résultats disponibles pour l'échelle PDS montre un effet significatif de la rivastigmine par rapport au placebo à 24-26 semaines: WMD = 3,10 (IC 95% : [1,81 ; 4,40]), p=0,001 (figure 37).

L'analyse groupée de l'ensemble des études comportant des résultats à 24-26 semaines sur le retentissement fonctionnel confirme un effet supérieur de la rivastigmine par rapport au placebo : SMD=0,21 (IC 95% : [0,12 ; 0,29]), p<0,001 (figure 38 ; appendice 6).

➤ EFFETS SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT :

En 2004, aucun bénéfice en faveur de la rivastigmine par rapport au placebo n'avait été mis en évidence dans les études retenues.

Deux nouvelles études ont mesuré l'effet du traitement sur le comportement : dans l'une (Mowlal et al, 2007), de faible effectif, un effet en faveur de la rivastigmine a été mis en évidence mais cet effet en faveur de la rivastigmine n'a pas été mis en évidence dans l'autre (Winblad et al, 2007) (cf. tableau 22).

Les données disponibles, du fait de leur hétérogénéité, ne peuvent être analysées groupées.

➤ EFFET SELON L'EVALUATION GLOBALE (IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE DE CHANGEMENT) :

En 2004, les études disponibles comportant une mesure de l'échelle CIBIC-Plus, ont mis en évidence la supériorité de 6-12 mg/j de rivastigmine par rapport au placebo. Dans une étude, il y a eu davantage de répondeur sous rivastigmine. Dans une autre étude, une proportion plus grande de patients recevant 6-12mg/j de rivastigmine a eu une évaluation globale favorable sur l'échelle CIGIC (de 1 à 2 points). Dans deux études, une plus grande amélioration du score GDS avait été également observée sous rivastigmine 6-12 mg/j.

Les deux études nouvelles étudiant les échelles CIBIC-plus et GDS comportent des résultats contradictoires : ils sont en faveur de la rivastigmine dans l'étude de Feldman mais dans l'étude de Winblad, il n'y a pas de différence entre rivastigmine et le placebo (cf. tableau 23).

La méta-analyse des études disponibles montre un effet significatif de la rivastigmine par rapport au placebo pour les échelles CIBIC-plus et GDS à 26 semaines :

- CIBIC-Plus (figure 39) : WDM = - 0,42 (IC 95% : [- 0,55, - 0,29]), p <0,001.
- GDS (figure 40) : WDM = 0,20 (IC 95% : [0,12 ; 0,27]), p <0,001.

L'analyse groupée des résultats des études ayant évalué l'effet du traitement selon l'impression clinique globale confirme l'effet en faveur de la rivastigmine à 24-26 semaines de traitement : SMD = 0,23 (IC 95% : [0,16 ; 0,31]), p <0,001 (cf. ; figure 41).

➤ EFFET SUR LA QUALITE DE VIE : pas de donnée.

Conclusion :

Une présentation des résultats des trois nouvelles études comparatives versus placebo a été faite en figure 42.

Les études nouvelles confirment essentiellement un effet de la rivastigmine par rapport au placebo sur les troubles cognitifs mesurés au MMSE et à l'ADAS-cog à court terme (< 14 semaines).

A 24-26 semaines, un bénéfice en faveur de la rivastigmine, de taille faible : WMD = - 2,46 (IC 95% : [-3,37 ; -1,57]), p < 0,001 n'est mis en évidence que pour les posologies supérieures à 12 mg/j/.

La pertinence clinique de ces effets reste discutable. D'autant que la gestion des données manquantes (selon les méthodes LOCF ou OC) dans certaines études a eu pour effet de surestimer les effets en faveur de la rivastigmine.

La méta-analyse confirme que la rivastigmine est supérieure au placebo sur le retentissement fonctionnel à 24-26 semaines : WMD = 3,10 (IC 95% : [1,81 ; 4,40]), p=0,001. La taille d'effet est modeste.

Les données disponibles ne permettent pas d'affirmer clairement une supériorité de la rivastigmine sur le placebo pour l'évaluation globale dans la mesure où ils dépendent de l'échelle de mesure utilisée (CIBIC-plus vs ADSC-GIC ou GDS). Au mieux, la taille d'effet paraît très faible (CIBIC-plus WMD = - 0,42 IC 95% : [-0,55 ; -0,29]), p < 0,001 ; GDS : WMD = 0,20 IC 95% : [0,12 ; 0,27]), p < 0,001).

L'effet de la rivastigmine comparativement au placebo sur les troubles du comportement et sur la qualité de vie du patient ou des aidants n'est pas établi.

On ne sait pas si la rivastigmine ralentit la progression de la maladie et est susceptible de retarder l'entrée en institution. Aucun impact sur la réduction de la mortalité n'a été établi.

Selon les résultats d'une étude, le dispositif transdermique délivrant 9,5 mg/j de rivastigmine est mieux toléré et aussi efficace que 12,5 mg/j de rivastigmine per os.

La durée des études cliniques est trop limitée (de l'ordre de 6 mois) au regard des cinq années ou plus durant laquelle les patients sont susceptibles de recevoir le médicament : quelle est l'efficacité (taille d'effet) au-delà de 6 mois de traitement ?

Des Antagonistes des récepteurs de la NMDA

D. Mémantine (EBIXA)

D.1. Résumé des données disponibles

D.1.1. Rappel des conclusions des données déjà prises en compte par la Commission de transparence (avis du 20 juin 2007) :

D.1.1.1. Aux stades modérément sévère à sévère (MMSE < 15)

Lors du premier examen d'EBIXA par la Commission de la transparence (Avis du 4 décembre 2002), la démonstration de l'efficacité était basée sur les résultats de deux études (études 9403 et 9605) ayant comparé 10 à 20 mg/j de mémantine à un placebo essentiellement chez des patients ayant une forme sévère de la maladie. L'une de ces études a concerné des patients en institution (étude MRZ 9403), l'autre des patients ambulatoires (étude pivot 9605) :

- L'étude MRZ 9403⁴³ de courte durée n'a concerné qu'un nombre limité de patients. Les différences observées en faveur de la mémantine et en comparaison au placebo, ont été faibles.
- Dans l'étude 9605⁴⁴, la mémantine a contribué à une détérioration significativement plus faible des activités de la vie quotidienne et du déclin cognitif de ces patients. Les taux de réponse à 6 mois (amélioration ou stabilisation significative observée pour 29% des patients traités par mémantine versus 10% des patients traités par placebo) tendent à confirmer les résultats favorables observés « en moyenne » sur les activités de la vie quotidienne et sur l'impression clinique globale. Très peu d'effets indésirables ont été rapportés. Les données prises en compte ont été limitées (effectifs et durée d'étude faibles). L'effet spécifique lié au traitement (réponse au traitement diminué de la réponse au placebo) a varié de 5% (répondeur 1) à 19 % (répondeur 2) selon les critères de définition de la réponse au traitement. La quantité d'effet appréciée par la variation des scores des différentes échelles a été modeste sur la période de temps considérée. Aucune donnée comparative versus un traitement de référence n'a été présentée.

Lors de la réévaluation de 2007, deux nouvelles études cliniques versus placebo ont été prises en compte :

- les résultats de l'étude MD-0145 n'ont pas permis de mettre en évidence un bénéfice clinique de la mémantine par rapport au placebo dans les domaines cognitif (score SIB) et fonctionnel (score ADCS-ADL), après 6 mois de traitement chez ces patients.
- l'étude MD-0246 était la première étude publiée randomisée ayant comparé l'intérêt de l'association de plusieurs médicaments dans la prise en charge des patients à un stade modérément sévère à sévère de la maladie. Une plus grande efficacité de l'association mémantine 20 mg/j + donépézil 10 mg/j versus une monothérapie par 10 mg/j de donépézil dans les domaines cognitif, global et fonctionnel chez des malades ambulatoires et à l'issue de 6 mois de traitement a été observée. Cependant, de nombreux critères d'efficacité avaient été évalués (risque d'inflation du risque alpha). Les

⁴³ Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(2):135-146.

⁴⁴ Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348(14):1333-41.

⁴⁵ Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006;67(1):57-63.

⁴⁶ Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(3):317-24.

différences observées entre les deux groupes de patients avaient une amplitude modeste : 3,4 points sur une échelle de 100 points pour la SIB par exemple. La durée d'évaluation était limitée à 6 mois alors que la maladie évolue pendant plusieurs années. La tolérance de cette association a été bonne durant cette période. La question de la pertinence clinique d'une stratégie thérapeutique qui associerait ces deux médicaments (ou plus généralement un IChE et la mémantine) se posait, tant du point de vue réglementaire que de sa pertinence. Le RCP des médicaments n'aborde pas la question des associations. Les résultats de cette étude, favorables à une bithérapie sont mis en avant par certains experts pour justifier sa prescription chez certains patients. La taille des effets observés a été modeste, malgré une action pharmacologique combinée des deux principes actifs. Une seule étude (concluante) a été réalisée à ce stade de sévérité de la maladie ; une étude réalisée avec cette même association a été non concluante, mais chez des sujets à un stade de sévérité moindre. Une nouvelle étude clinique serait donc utile pour confirmer (ou non) l'intérêt de cette (nouvelle) option thérapeutique possiblement utile à certains patients et pour mesurer son impact clinique à plus long terme, tant en termes d'efficacité que de sécurité d'emploi.

Selon une méta-analyse Cochrane⁴⁷, des effets statistiquement significatifs en faveur de la mémantine en comparaison au placebo ont été mis en évidence dans plusieurs domaines (cognition et retentissement sur les activités de la vie quotidienne). De plus, les patients sous mémantine ont été moins fréquemment agités que ceux sous placebo. Il n'est pas possible de situer l'apport de la mémantine, en comparaison aux médicaments à effet anticholinestérasique, en l'absence d'étude comparative. La quantité d'effet observée en comparaison au placebo est apparue faible à modeste dans les études cliniques contrôlées. La mémantine a été bien tolérée.

La commission a conclu que « chez les patients ayant une forme modérément sévère (MMSE < 15) à sévère (MMSE >3) de la maladie d'Alzheimer, après 24 à 28 semaines de traitement, des effets statistiquement significatifs en faveur de la mémantine à la posologie de 20 mg/j ont été mis en évidence dans plusieurs domaines (cognition et retentissement sur les activités de la vie quotidienne notamment), en comparaison au placebo. De plus, la fréquence de survenue d'une agitation nouvelle a été plus faible chez les patients traités par mémantine que chez ceux sous placebo. La quantité d'effet observée en comparaison au placebo est apparue faible à modeste dans les études cliniques contrôlées chez ces patients. La mémantine a été bien tolérée. Il n'est pas possible de situer l'apport de la mémantine, en comparaison aux médicaments à effet anticholinestérasique, en l'absence d'étude comparative aux stades modérément sévères. La mémantine (EBIXA) est aussi indiquée aux stades sévères de la maladie. Il est possible que certains patients (non repérables avant traitement) tirent un bénéfice supplémentaire de l'association de la mémantine au donépézil en comparaison à un traitement par donépézil seul. La taille de l'effet est faible à modeste. Cette nouvelle option thérapeutique préconisée par certains experts (mais non validée formellement par l'AMM des deux médicaments) repose sur les résultats d'une seule étude clinique. Aucun bénéfice n'a été retiré par les patients inclus à un stade de sévérité moindre dans une autre étude comparative versus placebo (étude MD-12). »

D.1.1.2. Aux stades modérés

Deux études cliniques ont comparé l'efficacité et la tolérance de la mémantine (EBIXA) en à celles d'un placebo durant 6 mois (24 semaines) chez des patients ambulatoires inclus à un stade léger (hors AMM) ou modéré de la maladie d'Alzheimer (score MMSE compris entre 10 et 22 dans l'étude MD-10 ; score compris entre 11 et 23 dans l'étude 99679). Une analyse groupée de ces deux études prises en compte par l'EMA a été proposée. Une troisième étude MD-12 de 24 semaines a comparé l'association mémantine + donépézil versus placebo aux mêmes stades de sévérité.

⁴⁷ McShane R, Arosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia (review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;Issue 2.

Deux méta-analyses ont été prises en compte :

- l'une a concerné 6 études comparatives versus placebo d'une durée de 6 mois réalisées chez des patients ambulatoires ayant une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer (score MMSE < 20). Il s'agit des études MRZ-9605⁴⁸, MD-01⁴⁹, MD-10⁵⁰ et 99679⁵¹ (monothérapie) et des études MD-02⁵² et MD-12⁵³ chez des patients également traités par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (bithérapie).
- l'autre de la Cochrane⁵⁴ a pris en compte les études ayant évalué la mémantine chez les patients ayant une forme légère à sévère de la maladie d'Alzheimer. Ont été prises en compte également les études Ditzler 1991⁵⁵, Gortelmeyer 1992⁵⁶ et Pantev 1993⁵⁷.

La commission avait conclu que « l'efficacité et la tolérance de la mémantine ont été évaluées au vu des résultats de trois études cliniques randomisées versus placebo, deux ayant été réalisées en monothérapie et une en association au donépézil. L'évaluation a porté sur une période de traitement ne dépassant pas 6 mois. La mémantine a eu plus d'effet que le placebo sur la cognition et à l'impression clinique globale dans une seule de ces études. Cet effet a été confirmé par la méta-analyse Cochrane, mais avec un bénéfice qualifié de « marginal » sur l'évolution des troubles cognitifs et à l'évaluation globale. Aucun impact sur le comportement des patients et l'évaluation fonctionnelle de leurs activités de la vie quotidienne n'a été observé. L'efficacité de la mémantine paraît être du même ordre de grandeur que celle mise en évidence avec les médicaments anticholinestérasiques. Selon les conclusions de plusieurs rapports réalisés récemment^{58,59} la prescription de la mémantine chez les patients à ce stade de sévérité de la maladie (en dehors de protocole de recherche) n'est pas préconisée. La réalisation d'une étude clinique comparant l'efficacité et les effets indésirables de la mémantine à celles d'un médicament anticholinestérasique (donépézil, galantamine, rivastigmine) aurait été possible, éthique et utile (cf. discussion scientifique du rapport de l'EMA). D'autant que l'intérêt d'associer la mémantine à un inhibiteur de l'acétylcholinestérase n'a pas été établi à ce stade de sévérité de la maladie au vu des résultats de l'étude MD-12. »

D.1.2. Nouvelles données cliniques d'efficacité

Résumé du rapport PenTAG

Le rapport précise que l'équipe d'évaluateur n'a pas retenu les analyses proposées par le laboratoire Lundbeck ayant mises en commun les données des études ayant comparé la

⁴⁸ Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1333-1341.

⁴⁹ van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(2):136-143.

⁵⁰ Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, McDonald S, Gergel I. Memantine monotherapy is effective and safe for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *CINP Congress*. Paris, 2004.

⁵¹ Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis*. 2008;13(1):97-107.

⁵² Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(3):317-324.

⁵³ Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res*. 2008;5(1):83-89.

⁵⁴ McShane R, Aersa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia (review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 ; Issue 2.

⁵⁵ Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebo controlled trial. *Arzneimittelforschung*. 1991;41(8):773-780.

⁵⁶ Görtelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung*. 1992;42(7):904-913.

⁵⁷ Pantev M, Ritter R, Gortelmeyer R. Clinical and behavioural evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under memantine treatment. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und Psychiatrie*. 1993;6(2):103-117.

⁵⁸ 2. Scottish Intercollegiate guidelines network. Management of patients with dementia. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2006.

⁵⁹ National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Includes a review of NICE technology appraisal guidance 19. NICE technology appraisal guidance 111. London: NICE; 2006.

mémantine au placebo qu'elle ait été prescrite en monothérapie ou en association à un IACHe du fait de l'hétérogénéité de ces données. Néanmoins, les résultats de cette méthode ont été présentés en annexe 14, à titre informatif. Cette méthode d'analyse est biaisée car elle a pour effet de favoriser la mise en évidence d'effets en faveur de la mémantine.

Depuis 2004, une nouvelle étude clinique (MD-01, van Dyck et al., 2007) randomisée versus placebo a été prise en compte. Le plan d'étude, les caractéristiques des patients et une évaluation de la validité interne sont présentés dans le rapport PenTAG (tableaux 25, 26 et 27).

Résultats

Résultats de la méta-analyse prenant en compte les nouvelles données :

➤ EFFETS SUR LA COGNITION :

En 2004, la méta-analyse des deux études (MD-02/Tariot 2004 et 9605/Reisberg 2003) ayant utilisé l'échelle de la Severe Impairment Battery (SIB) pour la mesure des effets sur la cognition a montré un effet significatif de la mémantine par rapport au placebo. Par contre, le degré de détérioration selon l'échelle MMSE n'a pas différencié entre les deux bras.

L'étude MD-01 a comporté six analyses sur le critère SIB ; selon l'une d'entre elles (à 12 semaines) un effet significatif de la mémantine a été observé. Cet effet est mal établi par la répétition des mesures (cf. tableau 28).

Selon la méta-analyse des études 9605 et MD-01, la mémantine a eu plus d'effet qu'un placebo après 12 semaines à l'échelle SIB : WDM = 4,15 (IC95% : 0,52, 7,78), $p = 0,025$, mais pas après 24-28 semaines (figures 43 et 44).

➤ RETENTISSEMENT SUR LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE :

En 2004, la mémantine a eu plus d'effet que le placebo sur l'échelle Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL) dans les deux études 9605 et MD-02 (bithérapie).

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les bras mémantine et placebo selon les résultats de l'étude MD-01 (tableau 29).

Selon la méta-analyse des deux études 9605 et MD-01 à l'échelle ADCS-ADL (19 items) : aucune différence n'a été mise en évidence entre les bras mémantine et placebo à 12 semaines. La différence en faveur du bras mémantine est à la limite de la significativité après 24-28 semaines sachant que l'analyse a été faite selon la technique LOCF qui tend à favoriser la mémantine : WDM = 1,41 (IC95% : 0,04 ; 2,78), $p = 0,044$ (cf. figures 45 et 46).

A noter cependant qu'une autre méta-analyse a été faite en utilisant les données à l'échelle Functional Assessment Staging Tool (FAST) à 24-28 semaines de traitement. Un effet significatif de la mémantine par rapport au placebo est mis en évidence : WDM = - 0,34 (IC95% : -0,55, -0,13), $p = 0,002$ (figure 47).

➤ EFFETS SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT ET L'HUMEUR :

En 2004, la méta-analyse a conclu qu'il semblait que les patients recevant la mémantine et une dose régulière de donépézil aient en moyenne un score NPI plus faible que ceux sous placebo. En monothérapie, aucune différence statistique entre les deux bras n'a été mise en évidence.

L'étude MD-01 a évalué les effets à l'échelle NPI et à l'échelle d'évaluation comportementale pour les patients gériatriques (BGP). Aucune différence statistique entre les deux bras n'a été mise en évidence à ces deux échelles (tableau 30).

Selon la méta-analyse des études 9605 et MD-01 : il n'y a pas de différence entre les bras mémantine et placebo à l'échelle NPI à 24-28 semaines de traitement (figure 48).

➤ EFFET SELON L'EVALUATION GLOBALE (IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE DE CHANGEMENT) :

En 2004, la mémantine a eu plus d'effet que le placebo à l'échelle Clinician Interview-Based Impression of Change (CIBIC-Plus) dans les deux études MD-04 (bithérapie) et 9605.

Dans l'étude MD-01, aucune différence entre les bras mémantine et placebo n'a été mise en évidence à cette échelle (tableau 31).

Selon la méta-analyse des études 9605 et MD-01, un effet significatif de la mémantine par rapport au placebo est mis en évidence: WDM = - 0,30 (IC95% : -0,47, -0,13), p <0,001 (figure 49).

➤ EFFET SUR LA QUALITE DE VIE : pas de donnée disponible.

➤ EFFET POUR DIFFERER L'ENTREE EN INSTITUTION : non établi.

➤ REDUCTION DE LA MORTALITE : non établi.

Conclusion :

Une présentation des résultats des études comparatives versus placebo retenues a été faite en figure 50.

Une nouvelle étude randomisée ayant comparée la mémantine au placebo a été identifiée ; sa qualité est moyenne à mauvaise.

- Sur la cognition, la méta-analyse a montré un effet en faveur de la mémantine à l'échelle SIB après 12 semaines de traitement [WMD= - 0,34 (IC95% : 0,52, 7,78) = 0,025] mais pas après 24 semaines de traitement.
- Sur le retentissement fonctionnel, un effet en faveur de la mémantine est mis en évidence à l'échelle FAST, mais pas à l'échelle ADCS-ADL (à 12 semaines) dans la nouvelle étude.
- La méta-analyse confirme ce résultat : ADM = - 0,34 (IC95% : -0,55 ; -0,13), p = 0,002.
- Un avantage marginal en faveur de la mémantine est mis en évidence par la méta-analyse à l'échelle ADCS-ADL uniquement à 24-28 semaines : ADM = 1,41 (IC95% : 0,04 ; 2,78) p = 0,044.
- Troubles du comportement : la mémantine n'a plus d'effet qu'un placebo.
- Impression clinique globale : la méta-analyse met en évidence un effet en faveur de la mémantine : WDM = -3,00 (IC95% : -0.471 ; -0.129), p <0,001.
- Aucune étude n'a rapporté de résultats en termes de qualité de vie.

Au total, les études sont jugées de qualité moyenne à médiocre. La méta-analyse des études mémantine (monothérapie) versus placebo permet de mettre en évidence un bénéfice en faveur de la mémantine après 12 semaines de traitement à l'échelle le SIB, après 24-28 semaines sur le retentissement fonctionnel selon certains instruments de mesure et selon l'impression clinique globale. La mémantine ne paraît pas plus efficace qu'un placebo sur les troubles comportementaux.

On ne sait pas si la mémantine ralentit la progression de la maladie et est susceptible de retarder l'entrée en institution. Aucun impact sur la réduction de la mortalité n'a été établi.

La durée des études cliniques est trop limitée (de l'ordre de 6 mois) au regard des cinq années ou plus durant laquelle les patients sont susceptibles de recevoir le médicament : quelle est l'efficacité (taille d'effet) au-delà de 6 mois de traitement ?