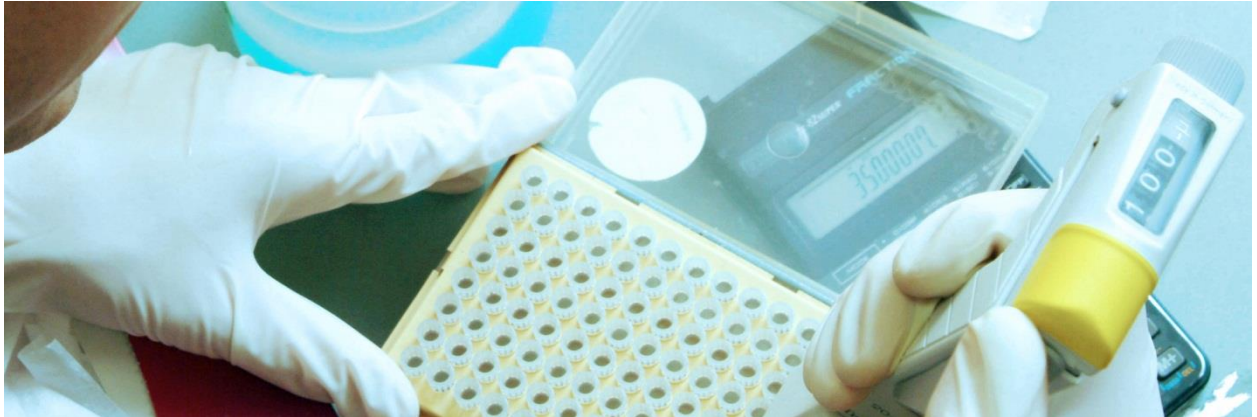


# Comparaison de la thérapie combinée à la monothérapie dans les cas modérés à sévères de la maladie d'Alzheimer



Résumé – Rapport d'évaluation

1<sup>er</sup> septembre 2017

La maladie d'Alzheimer (MA) est l'une des formes de démence les plus fréquentes ; elle se caractérise par un déclin progressif de la fonction cognitive qui peut entraîner une perte d'indépendance et la nécessité d'une prise en charge dans un établissement de soins. Les stades de la maladie varient de léger (score du mini-examen de l'état mental : 26 – 21) à modéré (20 – 10) et sévère (<10). Les inhibiteurs de cholinestérase sont approuvés pour les stades légers à modérés de la maladie et la mémantine pour les stades modérés à sévères. Dans la pratique clinique, ces deux médicaments sont fréquemment prescrits en association. En Suisse, l'assurance maladie obligatoire ne couvre actuellement que la monothérapie par un inhibiteur de cholinestérase ou par la mémantine. En 2012, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a rejeté deux demandes déposées par une compagnie pharmaceutique pour couvrir également la thérapie combinée, en raison de l'insuffisance des preuves d'efficacité et d'adéquation.

Le présent rapport d'appréciation a examiné les données probantes d'efficacité, d'innocuité et du rapport coût-efficacité de la thérapie combinée par rapport à la monothérapie pour les patients atteints de MA modérée à sévère. Il n'a pas comparé la monothérapie à l'absence de thérapie. L'évaluation précédente s'était appuyée sur des essais randomisés contrôlés pour l'efficacité et l'innocuité, tout en utilisant l'approche GRADE pour résumer et évaluer les données probantes. A des fins d'appréciation générale et de recommandations, nous avons utilisé le format « *evidence to decision* » pour documenter l'ensemble des jugements et des considérations. Les avis des parties prenantes ont été pris en compte durant la définition du cadre d'analyse (scoping) et l'appréciation.

Sur les neuf essais randomisés contrôlés inclus, sept comparaient la thérapie combinée à la monothérapie par inhibiteur de cholinestérase, un à la monothérapie par mémantine et un comprenait les deux comparaisons. La plupart des essais randomisés contrôlés ont évalué les résultats pendant un suivi à court terme (jusqu'à 9 mois) seulement. En raison du peu de données sur la comparaison entre la thérapie combinée et la monothérapie par mémantine, nous nous sommes essentiellement concentrés sur la comparaison entre thérapie combinée et monothérapie par inhibiteur de cholinestérase. À l'issue d'un suivi à court terme, une amélioration statistiquement significative a été constatée pour la cognition, les activités de la vie quotidienne, l'impression clinique globale et le niveau de stress pour le proche soignant. Le nombre de critères de jugement évalués durant un suivi à long terme était moindre. Les délais de placement en établissement de soins ont été analysés dans une seule étude et uniquement pour le suivi à long terme, sans qu'aucune différence ne soit constatée entre les groupes. Un plus grand nombre d'événements indésirables ont été rapportés avec la thérapie combinée durant le suivi à court terme, mais pas pendant le suivi à long terme. Le retrait précoce de l'étude a été plus fréquent pour la thérapie combinée durant le suivi à long terme, mais pas à court terme. Les données relatives à la qualité de vie n'ont pas été rapportées. La qualité globale des données probantes était très faible.

Les analyses de coût-utilité étaient en faveur de la thérapie combinée, en partant de l'hypothèse qu'elle entraîne un délai du placement en établissement de soins. Le Comité d'appréciation a cependant estimé que les données probantes en terme de besoins en ressources n'étaient pas concluantes. En outre, les gains potentiels étaient très modestes. D'autres facteurs comme l'équité en santé, la faisabilité et l'acceptabilité ont également été examinés. Ils n'ont guère influencé l'appréciation dans la mesure où leur contenu reposait essentiellement sur des hypothèses.

La balance étroite entre les avantages et les inconvénients et la confiance limitée vis-à-vis des effets estimés et de l'analyse de coût-utilité ont incité le Comité d'appréciation à émettre les recommandations suivantes :

## Recommandations

Nous recommandons de ne pas utiliser une thérapie combinée (comparée à une monothérapie) dans le traitement pharmacologique des patients atteints de MA modérée à sévère (recommandation conditionnelle contre l'intervention). Cette recommandation est conforme à la position actuelle de l'OFSP.

1. **Justification** : les avantages et les inconvénients de la thérapie combinée se contrebalancent et la confiance dans les estimations des effets est limitée. Le Comité d'appréciation a jugé que les modestes avantages à court terme observés avec la thérapie combinée ne compensent pas les inconvénients potentiels. S'il n'y a pas de gain dû au délai de placement en établissement de soins la thérapie combinée est plus onéreuse.
2. **Considérations de mise en œuvre** : les médecins doivent discuter avec les patients ou leurs proches, si le patient est incapable de discernement, et peser les avantages et les inconvénients potentiels des options de traitement pharmacologique. La prise de décision partagée entre les patients, leurs proches et les professionnels de la santé doit examiner (i) les preuves limitées en faveur d'une thérapie combinée ou d'une monothérapie, (ii) la nécessité de tenir compte d'aspects individuels comme l'observance de la prise quotidienne des médicaments et l'importance perçue des gains en termes de qualité de vie globale et (iii) les informations sur les coûts. Certains patients ou leurs proches pourraient être disposés à essayer une thérapie combinée afin de profiter de certains effets bénéfiques, du moins à court terme. Ils pourraient décider d'arrêter cette thérapie si les effets indésirables deviennent sévères ou fréquents. Si ces effets indésirables ne sont pas sévères, l'évaluation au cas par cas peut également tenir compte des comorbidités du patient et des autres médicaments. Les patients pourraient exprimer le souhait de poursuivre une thérapie combinée si elle améliore certains critères importants ou très importants sans entraîner des effets indésirables majeurs.
3. **Surveillance et évaluation** : quand un patient atteint de MA modérée à sévère reçoit une thérapie combinée, il convient de surveiller et d'évaluer régulièrement la réponse thérapeutique individuelle afin de déterminer si la thérapie doit être poursuivie ou arrêtée.
4. **Priorités de recherche** : plus d'études avec suivi à long terme sont nécessaires, notamment pour évaluer les effets sur le délai du placement en établissement de soins ainsi que les critères importants pour le patient, comme la cognition et la qualité de vie.