

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



Résumé

17 mai 2017

Contexte

La maladie d'Alzheimer est un trouble neurocognitif sévère qui se caractérise par un déclin progressif des fonctions cognitives et de la mémoire. Les incapacités qui en résultent sont suffisamment sévères pour limiter la vie quotidienne indépendante. Chez la majorité des patients, la maladie d'Alzheimer est due à une variété de facteurs génétiques (forme sporadique). La forme sporadique de la maladie se manifeste principalement après l'âge de 60 ans.

L'OMS considère la démence comme une priorité de santé publique. En 2011, il a été estimé qu'environ 110 000 personnes résidant en Suisse souffraient de démence. La maladie d'Alzheimer est l'une des causes de démence les plus fréquentes, et elle tient donc une large place en Suisse.

Les inhibiteurs de la cholinestérase sont utilisés lors de démence de forme légère à modérée (obtention d'un score maximum de 30 à 10 au mini-mental state examination), et la mémantine est utilisée lors de la démence modérée à sévère. Ces deux substances peuvent être administrées en même temps dans la démence de sévérité intermédiaire (obtention d'un score de 19 à 10 au mini-mental state examination) mais, contrairement à la pratique dans beaucoup d'autres pays européens, l'assurance obligatoire des soins en Suisse ne couvre que les coûts pour un des deux médicaments.

Dans la pratique clinique en Suisse, les deux substances sont administrées en association et, le médicament le plus onéreux étant la plupart du temps remboursé par l'assurance obligatoire des soins alors que le moins onéreux reste à la charge du patient. La perception des cliniciens est que la thérapie combinée est bien tolérée, que les inhibiteurs de la cholinestérase pourraient même avoir moins d'effets indésirables lorsque combinés à la mémantine au lieu d'être administrés en monothérapie, que les symptômes sont soulagés et que le placement en établissement de soins est retardé.

Objectif

L'objectif de ce rapport d'évaluation des technologies de la santé (HTA) consiste à évaluer

- l'efficacité et la sécurité,
- la rentabilité et l'impact sur le budget,
- les implications juridiques ainsi qu'éthiques

de la thérapie combinée comprenant la mémantine et un inhibiteur de la cholinestérase, par comparaison à la monothérapie par inhibiteur de la cholinestérase ou par mémantine chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer de forme modérée à sévère et obtenant un score ≤ 19 au mini-mental state examination (MMSE).

Efficacité clinique et sécurité

Pour ce rapport HTA, l'efficacité et la sécurité cliniques de la thérapie combinée ont été évaluées en comparant celle-ci à la monothérapie. La recherche a été menée en juin 2016 et des filtres

pour les études randomisées contrôlées (ERC) ont été utilisés. Les caractéristiques et les résultats des études incluses ont été présentés sous la forme de tableaux et de résumés descriptifs pour chaque ERC. Les cibles principales des analyses étaient les résultats combinés obtenus au suivi à court terme (le plus proche de 6 mois, mais < 9 mois) ou à long terme (point temporel le plus éloigné disponible). Le risque de biais a été évalué selon le Cochrane Handbook et la qualité des preuves l'a été selon l'approche GRADE. Chaque fois que possible, les résultats ont été résumés quantitativement dans une méta-analyse en utilisant des modèles de variance inverse présumant des effets aléatoires. Les estimations d'effet (résumé et individuel pour chaque étude), avec l'intervalle de confiance à 95 % correspondant, ont été présentées sous forme de graphiques en forêt. Les risques relatifs ont été calculés pour les résultats binaires. Les résultats continus ont été présentés en termes de différences moyennes. En cas d'hétérogénéité importante, les facteurs méthodologiques et cliniques pouvant expliquer l'hétérogénéité ont été explorés en sous-groupes et par des analyses de sensibilité, dans la mesure du possible. Certaines analyses de sous-groupes/de sensibilité pré-spécifiées ont comparé la forme familiale à la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer, la sévérité modérée à la sévérité sévère de la maladie d'Alzheimer, ou les patients traités dans des établissements de soins (c'est-à-dire habitant à l'hôpital ou dans une maison de retraite) aux patients traités en ambulatoire (autrement dit, vivant dans la communauté). D'autres analyses de sous-groupes/de sensibilité se sont penchées sur la thérapie combinée avec une dose de mémantine ≤ 10 mg par comparaison à une dose > 10 mg, ou ont comparé l'administration d'inhibiteurs de la cholinestérase par voie orale à leur application transdermique (timbre transdermique).

Neuf ERC ont répondu aux critères d'inclusion. Sept ERC ont comparé la thérapie combinée à la monothérapie par inhibiteur de la cholinestérase, une ERC (Shao 2015) a comparé la thérapie combinée avec la mémantine, et une ERC (DOMINO-AD) a comparé la thérapie combinée avec les deux, soit la monothérapie par inhibiteur de la cholinestérase et par mémantine. Dans tous les cas à l'exception d'une ERC (Wilkinson 2012), les données ont été extraites pour le suivi à court terme. Seule une étude (DOMINO-AD) a rapporté les résultats d'un suivi à court terme et à long terme. Cinq études (Araki 2014, DOMINO-AD, Grossberg 2013, Herrmann 2013, Tariot 2004) incluaient un mélange de patients atteints d'une maladie d'Alzheimer de forme modérée à sévère et quatre études (EXPECT, Porsteinsson 2008, Shao 2015, Wilkinson 2012) incluaient des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer de forme modérée.

Comparaison de la thérapie combinée et de la monothérapie par inhibiteurs de la cholinestérase

Huit ERC ont comparé la thérapie combinée à la monothérapie par inhibiteur de la cholinestérase. Une ERC a rapporté le résultat décisif du délai jusqu'au placement dans une maison de retraite mais elle n'a identifié aucun effet statistiquement significatif pour ce résultat lors du suivi à long terme. Le délai jusqu'au placement dans une maison de retraite n'a pas été rapporté pour le suivi à court terme, mais la probabilité d'un placement dans un tel établissement l'a été, bien qu'elle n'ait pas été significativement différente. La thérapie combinée a montré une amélioration statistiquement significative au niveau des résultats décisifs de la cognition et des activités de la vie quotidienne pour le suivi à court terme, mais pas pour le suivi à long terme. La thérapie combinée a également apporté de meilleurs résultats statistiquement significatifs au niveau des résultats décisifs de l'impression clinique globale et des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence pour le suivi à court terme. Aucune étude n'a rapporté ces résultats pour un suivi à long terme. Il n'y a pas eu de différence significative au niveau du résultat important qu'est le retrait de l'étude pour le suivi à court terme alors que,

pour le suivi à long terme, un nombre plus élevé et statistiquement significatif de patients se sont retirés de la thérapie combinée. Le risque d'effets indésirables était statistiquement plus élevé avec la thérapie combinée au suivi à court terme, alors que pour le suivi à long terme, il n'y a pas eu de différence significative. La thérapie combinée a montré une amélioration statistiquement significative sur le résultat important qu'est le fardeau ou la détresse du soignant lors du suivi à court terme ; aucune étude n'a rapporté de résultats sur le fardeau ou la détresse du soignant pour le suivi à long terme. Aucune étude ayant porté sur le résultat important de la qualité de vie n'a été incluse dans la méta-analyse.

On a jugé que la **qualité globale du niveau des preuves** était très faible en raison de la qualité très faible des preuves pour le résultat décisif du délai jusqu'au placement dans une maison de retraite lors du suivi à long terme.

Comparaison de la thérapie combinée et de la monothérapie par mémantine

Deux ERC ont comparé la thérapie combinée et la monothérapie par mémantine. Une étude a rapporté le résultat décisif du délai jusqu'au placement dans une maison de retraite. Ce résultat n'a pas été rapporté pour le suivi à court terme et la thérapie combinée n'a eu aucun effet statistiquement significatif sur ce résultat pour le suivi à long terme. La thérapie combinée n'a eu aucun effet statistiquement significatif sur les résultats décisifs de la cognition et des activités de la vie quotidienne lors du suivi à court terme ou à long terme. De plus, les résultats décisifs relatifs à l'impression clinique globale ainsi qu'aux symptômes comportementaux et psychologiques de la démence n'ont pas été rapportés. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative au niveau du résultat important du retrait de l'étude lors du suivi à long terme ; aucune étude n'a rapporté le retrait pour le suivi à court terme. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative au niveau de l'occurrence des effets indésirables pour le suivi à court terme et à long terme. Aucune étude n'a rapporté des données extractibles relatives au fardeau ou la détresse du soignant et à la qualité de vie.

On a jugé que la **qualité globale du niveau des preuves** était très faible en raison de la qualité très faible du niveau des preuves pour le résultat décisif du délai jusqu'au placement dans une maison de retraite lors du suivi à long terme et du manque de données issues des ERC pour le suivi à court terme.

Il reste encore d'importantes incertitudes concernant les résultats décisifs à court et à long terme, en particulier pour le placement dans une maison de retraite, car les données sont rares ou inexistantes.

Analyses du coût-utilité et de l'impact sur le budget

Les bases de données pertinentes, notamment celles de Medline, Embase, de la Bibliothèque Cochrane, du Centre pour la révision et la dissémination (*Centre for Review and Dissemination, CRD*), et de l'Évaluation économique du Service national de la santé du Royaume-Uni (*UK National Health Service's Economic Evaluation Database, NHS EED*) ont été consultées de manière systématique pour la recherche d'articles pertinents sur les coûts et le coût-utilité de la thérapie combinée comprenant un inhibiteur de la cholinestérase et la mémantine, comparée à la monothérapie par inhibiteur de la cholinestérase ou par mémantine, pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. La qualité des rapports a été évaluée en se référant à la liste de vérification à 24 items intitulée *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting*

Standards (CHEERS). Pour les études internationales, la transférabilité qualitative à la Suisse a été évaluée comme il est décrit dans les méthodes. Dans le cas des études classées comme qualitativement transférables à la Suisse, les données relatives aux coûts médicaux directs ont été adaptées pour améliorer la comparabilité en trois étapes distinctes : la correction pour les divers niveaux d'utilisation des ressources, pour les différences de prix des services de soins, et pour le changement du niveau d'utilisation des ressources et des prix en fonction du temps. Par la suite, les rapports de coût-efficacité différentiels (*Incremental cost-effectiveness ratios*, ICER) adaptés ont été calculés.

L'impact sur le budget a été abordé en actualisant une étude suisse antérieure publiée par Pfeil et coll. Le total des coûts des médicaments a été estimé pour 2016.

Cinq analyses de coût-utilité publiées entre 2007 et 2015 ont finalement été admissibles à l'inclusion dans ce rapport et elles ont été évaluées au moyen de la liste de vérification CHEERS. Deux études ont été réalisées aux États-Unis, une au Canada, une en France et une en Suisse. Toutes les études ont comparé la thérapie combinée comprenant la mémantine et un inhibiteur de la cholinestérase à la monothérapie par inhibiteur de la cholinestérase, c'est-à-dire qu'il n'y a pas eu de comparaison avec la monothérapie par mémantine. Trois études incluaient des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer de forme légère à modérée, alors que les études américaines incluaient des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer modérée à sévère. Le coût-utilité a été évalué comme le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée, sur des horizons temporels allant de trois ans à la durée de vie totale. Toutes les études ont rapporté les résultats d'un point de vue sociétal. Quatre des cinq études ont également rapporté les résultats dans la perspective des payeurs des soins de santé.

Toutes les études ont modélisé les effets du traitement en ce qui concerne les taux d'hébergement en institution et l'impact sur la qualité de vie (utilité). L'impact des complications, des effets indésirables et des interruptions du traitement sur les coûts et les QALY n'était pas explicitement inclus dans les analyses. Les mêmes taux de mortalité ont été appliqués aux deux stratégies de traitement, ce qui implique une hypothèse d'absence de différence dans la mortalité.

Tous les résultats des études adaptés à la Suisse ont indiqué que, par comparaison à la monothérapie par inhibiteur de la cholinestérase, la thérapie combinée permet de faire des économies (dominante) tant du point de vue sociétal que du point de vue des payeurs des soins. Ces résultats très favorables semblaient ne pas concorder avec ceux rapportés dans le domaine de l'efficacité clinique. L'évaluation clinique a signalé uniquement des avantages limités pour la thérapie combinée, par rapport à la monothérapie par inhibiteur de la cholinestérase. Les sources d'estimation de l'efficacité des interventions dans les analyses de rentabilité dont on disposait étaient un facteur clé de cette incohérence. L'évaluation clinique reposait exclusivement sur des essais contrôlés randomisés relativement récents. Dans ces essais, les informations concernant les résultats sur le placement dans une maison de retraite et la qualité de vie, qui étaient particulièrement pertinents pour les analyses de rentabilité, étaient extrêmement rares. Les informations pour les analyses du coût-utilité provenaient également d'autres types d'étude (telles que des études de cohortes et des études transversales). Ces études étaient, en général, plus anciennes et, le cas échéant, donnaient davantage la préférence à la thérapie combinée. De plus, les analyses du coût-utilité impliquaient, dans une mesure variable, des dérivations indirectes des estimations de l'effet. Il reste difficile de juger de la

validité de ces approches et des résultats disponibles sur le coût-utilité, en la présence d'incertitudes considérables et dans le contexte de données d'efficacité limitées.

Du point de vue sociétal, l'analyse de l'impact sur le budget a indiqué que les coûts totaux des médicaments en Suisse se seraient fort probablement rapprochés de 18,8 millions CHF en 2016 si la thérapie combinée avait été utilisée en permanence. Les coûts totaux des médicaments pour la monothérapie par inhibiteur de la cholinestérase auraient atteint 14,6 millions CHF. En comparant avec les estimations des coûts antérieures pour 2010 publiées par Pfeil et coll., nous avons identifié une réduction des coûts totaux des médicaments de 13 %, en raison d'une réduction importante du prix des médicaments au cours de ces dernières années. Pour ce qui est des coûts de santé globaux, Pfeil et coll. ont estimé qu'en 2009, les coûts de la maladie d'Alzheimer en Suisse se sont élevés à 4,18 milliards CHF. En supposant une augmentation annuelle des coûts de santé de 5 % (telle qu'estimée par l'assurance CSS et selon Pfeil et coll.), les coûts de santé liés à la maladie d'Alzheimer auraient atteint 5,87 milliards CHF en 2016. Les coûts totaux des médicaments d'une ampleur de 20 millions CHF auraient donc représenté moins de 0,5 % des coûts de santé totaux de la maladie d'Alzheimer.

Aspects juridiques

Les dispositions pertinentes de la loi sur l'assurance-maladie fédérale suisse (LAMal) constituent le point de départ de l'analyse juridique. La LAMal établit un système d'assurance-maladie sociale obligatoire pour tous les résidents suisses.

L'art. 1a (2) (a) de la loi LAMal définit la maladie comme toute altération de la santé physique ou mentale non causée par un accident et qui nécessite un examen médical ou un traitement, ou qui résulte en une inaptitude au travail. Il est en général admis que la maladie d'Alzheimer est une altération de la santé mentale non causée par un accident et qu'elle est donc classée comme une maladie dans le cadre de la définition juridique officielle. L'art. 25 de la loi LAMal réglemente les bénéficiaires couverts par l'assurance-maladie sociale (AMS) en cas de maladie. Les traitements pour la maladie d'Alzheimer sont d'habitude pharmacologiques. Ces frais sont principalement remboursés par l'assurance-maladie sociale. La loi prévoit, cependant, une limitation pour les monothérapies parce que les thérapies combinées ne sont pas, d'après les preuves cliniques disponibles, suffisamment efficaces, appropriées et économiques.

De ce fait, les considérations juridiques conduisent à des conclusions décevantes. Il est évident que les coûts des traitements pharmacologiques de la maladie d'Alzheimer sont remboursés par l'assurance-maladie sociale. La loi prévoit, cependant, une limitation pour les monothérapies qu'il est difficile de surmonter parce que les études ne fournissent pas de preuves suffisamment concluantes à l'appui d'un avantage thérapeutique des thérapies combinées, comparé aux monothérapies. En outre, la loi en vigueur repose sur une notion plutôt étroite du rapport coût-efficacité qui ne tient pas suffisamment compte des coûts globaux pour le système d'assurance sociale ou pour la société dans son ensemble. Seules des preuves tangibles que l'utilisation de thérapies combinées retarde le placement coûteux dans une maison de retraite ou dans un établissement analogue pourraient réussir à éliminer la limitation dont les monothérapies font l'objet.

Évaluation des problèmes éthiques

Les preuves pour l'évaluation éthique ont été revues sur la base :

- des problèmes qui sont apparus durant le cadre d'analyse, et au cours des discussions ultérieures durant l'évaluation ;
- d'une analyse systématique des problèmes éthiques éventuels sur la base de trois grilles ;
- d'une recherche documentaire dans PubMed et EBSCO pour les problèmes éthiques associés à la thérapie combinée pour la maladie d'Alzheimer en utilisant des mots clés associés à ces termes, suivie de la sélection des titres, résumés et documents résultants. Selon la recommandation de l'EUnetHTA, cette recherche documentaire a été complétée par un processus de réflexion des consultations documentaires sur les problèmes éthiques associés à d'autres situations ou technologies mieux étudiées qui posent des problèmes analogues.

La composante éthique de la phase d'évaluation a pour but de soulever une série de questions, de cerner les problèmes et de recueillir les commentaires à inclure dans l'évaluation éthique durant la phase d'appréciation.

Les principaux problèmes éthiques identifiés dans cette évaluation sont les difficultés associées à l'inclusion de résultats incertains, à la valeur des résultats cliniques visé et aux bénéfices cliniques marginaux, à la répartition des bénéfices, au soutien à la prise de décisions, à la pesée des valeurs lors de décisions de couverture d'assurance, et à savoir quand s'arrêter.

D'après les données identifiées dans ce rapport, les bénéfices évalués de la thérapie combinée sont qualitativement limités, modestes et impliquent davantage d'effets indésirables. De ce fait, la thérapie combinée de la maladie d'Alzheimer soulève la question de l'importance clinique, et celle de savoir quand les interventions à faible valeur ajoutée doivent être couvertes ou non.

Dans la pratique, que la thérapie combinée soit couverte ou non par une assurance-maladie, ce sont les membres de la famille et les aidants qui devront souvent décider au nom des patients si elle doit ou non être instaurée. Toute recommandation concernant la couverture d'une thérapie combinée doit s'accompagner d'une recommandation sur la manière de faciliter une prise de décision éclairée au cas par cas. Elle doit inclure des informations sur les coûts directs et indirects.