



Progrès dans la prise en charge des troubles du comportement des patients atteints de la MA à la fois au niveau des avancées thérapeutiques, des structures de soins et des soignants

Maria Soto

Pôle de Gériatrie , CHU Toulouse, UMR 1027

PLAN

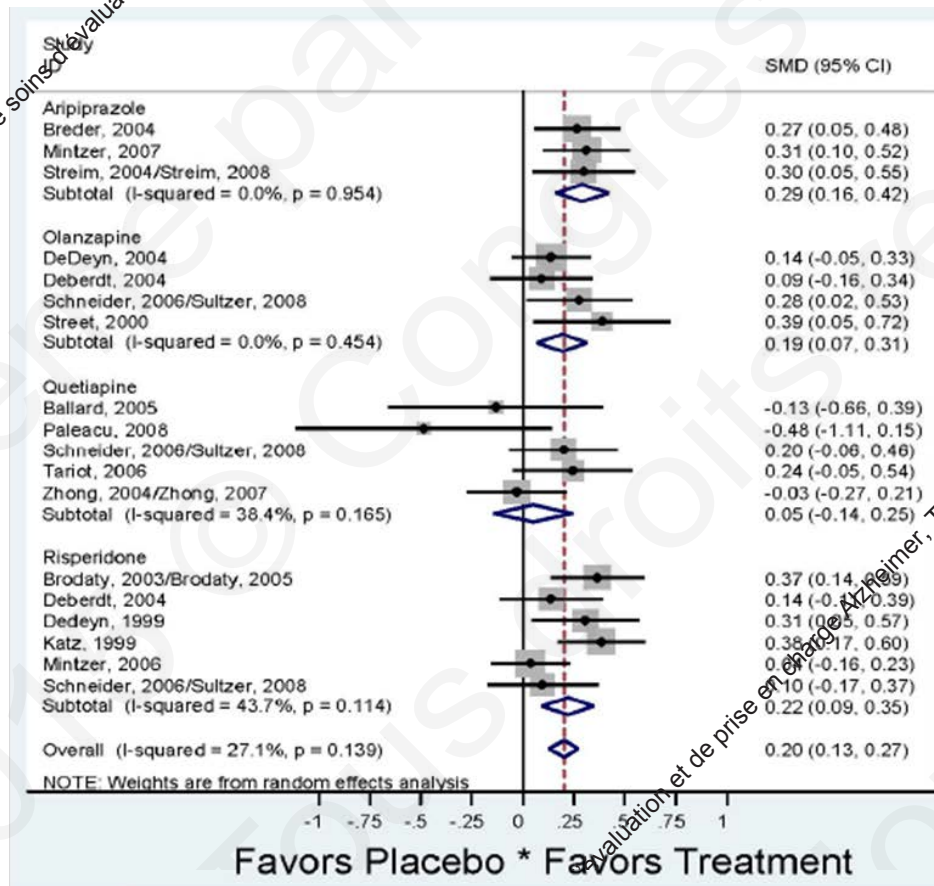
- Avancés sur les traitements
- Progrès dans les structures
- Progrès au niveau des soignants
- Défis pour l'avenir

Avancées thérapeutiques

- Option thérapeutique
 - Pharmacologique
 - Non-pharmacologique

Essais thérapeutiques “historiques” avant 2008: Antipsychotiques

- Bénéfice moindre: basé sur les ERC et meta-analyses



AHRQ
Comparative
Effectiveness
Review
2011

.....effets
adverses sévères

Aripiprazole

Olanzapine

Quetiapine

Risperidone

Overall Effect
(SMD)= .20

2015 © Congrès National des Unités de soins de prise en charge Alzheimer. Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

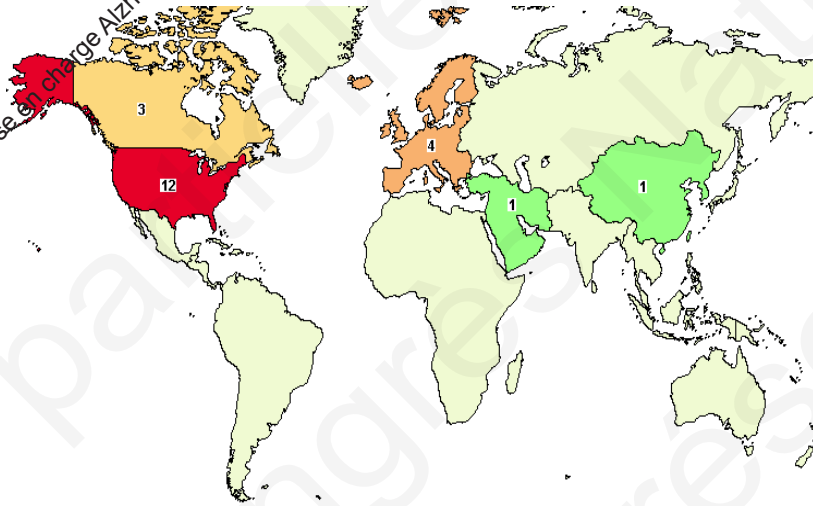
Traitement pharmacologique


- Recherche thérapeutique récente:
 - **2008-2015 : 25 essais randomisés contrôlés (ERC) dans la MA**
 - 16 terminés, 9 en cours
 - 15 ERC où « l'agitation/agressivité » **(A/A) est l'objectif principal**
- 2 types de « nouvelles molécules »:
 - Molécules avec une AMM dans d'autres indications (prazosine, citalopram).
 - Nouvelles entités chimiques n'ayant à ce jour aucune indication (mibampator).
- ERC terminés: **résultats décevants SAUF:**

Soto et al., Int Psychogeriatrics, 2014

2015 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Recherche thérapeutique récente



Colors indicate number of studies with locations in that region
Least  Most
Labels give exact study count

Résultats positifs:

- **PRAZOSINE:** étude pilote
- **CITALOPRAM**
- **AVP-923: Dextromethorphan**

Wang et al., *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009

Boiteirsson et al., *JAMA*, 2014

Cummings et al., *JAMA*, 2015

Effect of Citalopram on Agitation in Alzheimer Disease

The CitAD Randomized Clinical Trial

JAMA February 19, 2014 Volume 311, Number 7

- 40% de participants sous citalopram présentait une amélioration modérée ou marquée de la sévérité de l'A/A dès l'inclusion vs 26% de participants sous placebo

(OR 2.13, 1.23-3.69; P = .007)

Limites: des patients ayant une A/A légère à modérée, besoin de confirmer ces résultats avec la dose 20 mg. Efficacité chez les patients avec « profil affectif »

Table 2. Primary and Secondary Outcomes^a

	Citalopram	Placebo	P Value
No. randomized	94	92	
No. with any week-9 data	86	83	
Primary Agitation Outcomes			
NBRS-A^b			
No. with ≥1 follow-up measurement	90	85	
No. with week-9 data	86	81	
Estimated score at 9 weeks, mean (SE)	4.33 (0.31)	5.26 (0.31)	
Estimated treatment effect, mean (95% CI)	-0.93 (-1.80 to 0.06) ^c		.04
ADCS-CGIC, No. (%)			
No. with week-9 data	86	81	
Marked improvement	12 (14)	2 (3)	
Moderate improvement	22 (26)	19 (23)	
Minimal improvement	25 (29)	20 (25)	
No change	20 (23)	23 (28)	
Minimal worsening	6 (7)	11 (14)	
Moderate worsening	3 (4)	5 (6)	
Marked worsening	1 (1)	1 (1)	
Estimated treatment effect, OR (95% CI) ^d	2.13 (1.23 to 3.69) ^e		.007

AVP-923

(Dextromethorphan/Quinidine)

Sponsor Dates	Objectif principal	Design	Inclusion	CJP	CJS	Pays et centres	N
Avanir Pharmaceutic 06/2012 À 06/2014	Agitation Besoin d'un TT CGS ≥ 4	10 sem Ph 2	Domicile et EHPAD MMSE 6-24	NPI-A/A	NPI CGIC Zarit QoL MMSE	USA 25	20

SPCD: sequential parallèle comparaison design

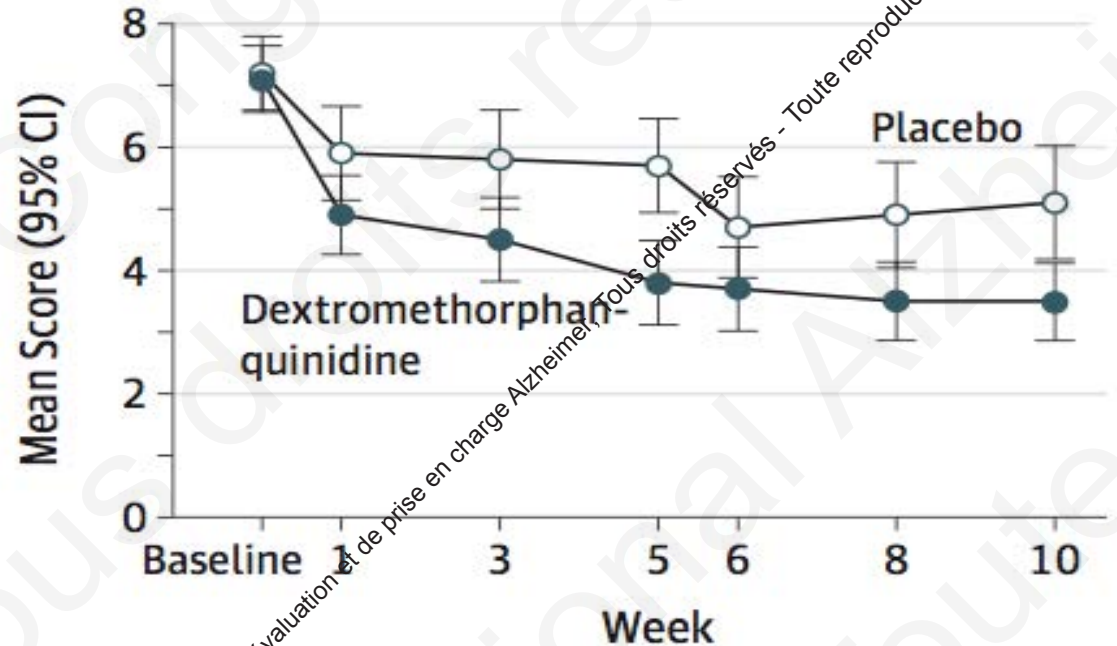
Effect of Dextromethorphan-Quinidine on Agitation in Patients With Alzheimer Disease Dementia A Randomized Clinical Trial

JAMA September 22/29, 2015

Jeffrey L. Cummings, MD, ScD; Constantine G. Lyketsos, MD, MHS; Elaine R. Peskind, MD; Anton P. Porsteinsson, MD; Jacobo E. Mintzer, MD, MBA; Douglas W. Scharre, MD; Jose E. De La Gandara, MD; Marc Agronin, MD; Charles S. Davis, PhD; Uyen Nguyen, BS; Paul Shin, MS; Pierre N. Tariot, MD; João Siffert, MD

30/10 mg: 2 fois jour

C 10-Week analysis



AVP 923: Résultats

- **Changement du score NPI agitation/agressivité**

- - 3,3 pt à la semaine 5 (p = 0,00002)
- - 2 pt à la semaine 10 (p = 0,02)

- **Comparaison avec le groupe Placebo**

- **CGI-C (p 0,001)**
- **NPI total score (p 0,01)**
- **NPI A cluster (p 0,001)**
- **Zarit, NPI-retentissement (p 0,001)**

- **Principaux effets secondaires**

- **Chutes (8,6 vs 3,9)**
- **Diarrhée (5,9 vs 3,1)**

© 2015 Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Essais thérapeutiques récents pour SPCD

Molécule	Sponsor	Objectif principal	Population étudiée	Critère de jugement	Pays Centres	N	Dates début/fin
ELND005 (Scyllo-inositol) anti amyloïde	Transition therapeutics Ph 2/3	Agitation et agressivité NPI A/A ≥ 4	Domicile MMSE 10-21	NPI-C score composite des items agitation+ agressivité	USA Europe Canada 100	400	Nov. 2012/Jan. 2015
PF-05212377 antagoniste récepteur de sérotonine (5-HT6)	Pfizer Ph 2	cognition et SPCD NPI ≥ 10	Domicile MA léger-modérée	ADAS-cog13 score total NPI score total	USA Europe	342	Nov. 2012/Avril 2015
Prazosine Antagoniste récepteur α1-adrénergique	NIA Seattle Institute Ph 2	Agitation « SPCD perturbateur 2f/7j »	Domicile	ADCS-CGIC & NPI score total	USA 1	120	Mars 2010/Jan. 2015
OPC-34712 (Brexipiprazole) agoniste partiel des récepteurs D2	Otsuka Lundbeck Ph 3	Agitation NPI A/A ≥ 4	EHPAD domicile MMSE 5-22	CMAI score total	USA Europe Canada	560	Juillet 2013/ Juin 2017
		Agitation NPI A/A ≥ 4	EHPAD domicile MMSE 5-22	CMAI score total	USA Europe Canada	230	Sept. 2013/ Mai/2016
Delta-9-tetra hydrocannabinol agoniste CB-1	Ph 2	SPCD NPI ≥ 10 NPI A/A ou CMAI ≥ 1	Domicile CDR 1-3	NPI score total	Pays bas 2	50	Feb 2012/ Jun 2015



Grande déception.....

Transition Therapeutics Announces Results of Clinical Study of ELND005 in Agitation and Aggression in Patients with Alzheimer's Disease

TORONTO, ON, June 24, 2015 – Transition Therapeutics Inc. (“Transition” or the “Company”) (NASDAQ: TTHI, TSX: TTH) announced that a Phase 2/3 clinical study of neuropsychiatric drug candidate ELND005 did not meet its primary efficacy endpoint. In the study, both the treatment and placebo groups showed a significant, but similar, reduction in agitation and aggression relative to baseline. There was a greater than expected reduction in agitation and aggression observed in the placebo group as measured in weeks 4, 8 and 12 in the study. The safety and tolerability profile of ELND005 was consistent with previous studies in AD at the 250mg bid dose.

- Scyllo-inositol (anti amyloïde), Ph 2/3, 12 semaines de TT
- 350 patients avec MA
- CJ principal: NPI-Clinicien (NPI-C) domaines A/A
- 100 centres de USA, Europe et l'Asie
- **Grand effet placebo**

Mais encore de l'espoir....



Transition Therapeutics Announces Results of Data Analysis from ELND005 Phase 2/3 Clinical Study in Agitation and Aggression in Alzheimer's Disease Patients

- **Primary efficacy endpoint not achieved in overall study**
- **ELND005 significantly (p value $< .05$) improved agitation and aggression in a sub-population of Alzheimer's disease patients with severe agitation and aggression**
- **In this population, ELND005 demonstrated numerical improvement in 20 of 21 behavioral symptoms measured as part of primary efficacy endpoint**
- **ELND005 demonstrated acceptable safety and tolerability profile**
- **Company intends to meet with regulators to seek guidance on ELND005 Phase 3 program for AD patients with severe agitation and aggression**

TORONTO, ON, October 15, 2015 – Transition Therapeutics Inc. (“Transition” or the “Company”)

Pourquoi des résultats si décevants?

- Absence d'efficacité de la molécule testée sur le symptôme étudié: mauvaise cible
- Hétérogénéité dans la méthodologie
 - ✓ Critères de jugement
 - ✓ Absence de définition d'agitation
- Effet placebo très élevé
- Recherche complexe :
 - Origine multifactorielle des SPCD.
 - Régression spontanée des troubles.

....Prise de conscience récente

- Par les académiques et les industriels
- Des moyens proposés pour améliorer les essais et développer la recherche thérapeutique....

Les nouveaux critères IPA pour l'agitation dans la démence

International Psychogeriatrics: page 1 of 11 © International Psychogeriatric Association 2014. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>), which permits unrestricted re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
doi:10.1017/S1041610214001963

Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition

Jeffrey Cummings,¹ Jacobo Mintzer,² Henry Brodaty,³ Mary Sano,⁴ Sube Banerjee,⁵ D.P. Devanand,⁶ Serge Gauthier,⁷ Robert Howard,⁸ Krista Lanctôt,⁹ Constantine G. Lyketsos,¹⁰ Elaine Peskind,¹¹ Anton P. Porsteinsson,¹² Edgardo Reich,¹³ Cristina Sampaio,¹⁴ David Steffens,¹⁵ Marc Wortmann¹⁶ and Kate Zhong¹⁷

- Contexte:

- Absence de critères diagnostics pour l'agitation: une de barrières pour le développement thérapeutique de l'A/A
- Jusqu'à présente ni la FDA ni la AEM acceptaient l'A/A comme entité clinique

« La FDA met en garde contre la "pseudo spécificité" des syndromes qui sont associé à une seule maladie »

Progress in Treatment Development for Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease: Focus on Agitation and Aggression. A Report from the EU/US/CTAD Task Force

M. Soto¹, S. Abushakra², J. Cummings³, J. Siffert⁴, P. Robert⁵, B. Vellas¹, C.G. Lyketsos⁶ and Task Force Members*

*Task Force Members: Susan Abushakra (San Matteo), Sandrine Andrieu (Toulouse), Joanne Bell (Cambridge), Gene Bowman (Lausanne), Sasha Bozeat (Utrecht), Robert Brashear (San Francisco), Marc Cantillon, Maria Carrillo (Chicago), Jesse Cedarbaum (Cambridge), Er Chen (San Francisco), Isabelle Clavier (Chilly Mazarin), Caroline Cohen (Chilly Mazarin), Eskild Colding-Jorgensen (Valby), Csilla Csoboth (San Francisco), Jeffrey Cummings (Las Vegas), Rachele Doody (Houston), Bruno Dubois (Paris), Jane Durga (Vevey), Michael Egan (North Wales), Laura Eggermont (Utrecht), Laura Gault (Chicago), Serge Gauthier (Verdun), Bram Goorden (Vevey), Mark Gordon (Ingelheim), Michael Grundman (San Diego), Harald Hampel (Paris), Paul Hartung (Acton), Roza Hayduk (San Diego), Suzanne Hendrix (USA), Robert Hoerr (Karlsruhe), Michael Keeley (San Francisco), Ara Khachaturian (Potomac), Zaven S. Khachaturian (Potomac), Robert Lasser (Basel), John Lawson (Malvern), Valérie Legrain (Nanterre), Constantine Lyketsos (Baltimore), Richard Meibach (East Hanover), Annette Merdes (Munich), Mark Mintzer (Philadelphia), Hans Moebius (Brunnen), Cristina Murat (Marly le Roi), Philip Nichols (Lausanne), Pierre Jean Ousset (Toulouse), Jana Podhorna (Ingelheim), Maria Pueyo (Suresnes), Christopher Randolph (Hamilton), David Raunig (New Hope), Vanessa S. Reddy (Basel), Philippe Robert (Nice), Gary Romano (Titusville), Allen Roses (Chapel Hill), Juha Rouru (Turku), Ivana Rubino (Basel), Michael Ryan (East Hanover), Stephen Salloway (Providence), Philip Scheltens (Amsterdam), Rachel J. Schindler (New York), Achim Schmeberger (Vienna), Lon Schneider (Los Angeles), Jeffrey Sevigny (Cambridge), Klaudius Siegfried (Langen), Eric Siemers (Indianapolis), João Siffert (Aliso Viejo), Chang-Heok Soh (Basel), Maria E. Soto (Toulouse), Johannes Streffer (Beerse), Joyce Suhy (Newark), Jacques Touchon (Montpellier), Gabriel Vargas (Thousand Oaks), Estelle Vester-Blokland (Basel), Michael Weiner (San Francisco), Glen Wunderlich (Ingelheim)

Task Force réunie à Philadelphia en Novembre, 2014

Essais thérapeutiques en cours pour l'agitation

Molécule	Sponsor	Objectif principal	Population étudiée	Critère de jugement	Pays Centres	N	Dates début/fin
Lithium	NY State Psychiatric Institute NIA Ph 2	Agitation avec ou sans psychose NPI A/A ≥ 4	MA NIA Criteria Domicile MMSE 5-26	NPI-A/A	USA 1	80	Jun. 2014/ Avr. 2019
ORM-12741 Antagoniste récepteur α-2c adrénergique	Orion Janssen Ph 2	Agitation	MA Domicile MA léger-moderée	NPI-C A/A	Finlande	300	Jun. 2015/ év. 2017
Prazosine Antagoniste récepteur α1-adrénergique	NIA Seattle Institute Ph 2	Agitation « SPCD perturbateur 2f/7j »	MA Domicile	ADCS-CGIC & NPI score total	USA 1	120	Mars 2010/ Jan. 2015
OPC-34712 (Brexiprazole) agoniste partiel des récepteurs D2	Otsuka Lundbeck	Agitation NPI A/A ≥ 4	MA EHPAD & domicile MMSE 5-22	CMAI score total	USA Europe Canada	560	Juillet 2013/ Juin 2017
	Ph 3	Agitation NPI A/A ≥ 4	EHPAD & domicile MMSE 5-22	CMAI score total	USA Europe Canada	230	Sept. 2013/ Mai/2016
Delta-9-tetra hydrocannabinol agoniste CB-1 et CB-2	Sunnybrook Health Centre Ph 2	Agitation NPI-A/A ≥ 3	MA, mixed EHPAD & domicile MMSE ≤ 20	CMAI score total	Canada 2	40	Jan 2015/ Dec 2017

Essais thérapeutiques en cours pour SPCD

Molécule	Sponsor	Objectif principal	Population étudiée	Critère de jugement	Pays Centres	N	Dates début/fin
Methyl-phenidate Inhibiteur recapture DA ADMET2	Johns Hopkins School of Public health NIA Ph 3	Apathie NPI apathie ≥ 4	MA Domicile MMSE 10-28	NPI-Apathie & mADCS-CGIC	USA 10	200	Fev. 2015/ Août 2020
Pimavansérine agoniste récepteur de sérotonine (5-HT2)	Acadia Ph 2	Psychose Présence d'H ou D	MA EHPAD MA léger-moderée	NPI-ES: H et D score items H/D	UK 1	212	Jun. 2014/ Avril 2019
Venlafaxine Inhibiteur recapture 5HT et NA DIADs-3	Johns Hopkins School of Public health Ph 3	Dépression NIMH Consensus Criteria	MA DSM IV MMSE 10-26 CDR < 3	mADCS-CGIC & CSDD	USA 2	50	Juin 2012/ Janv 2016

Traitement non pharmacologique: évidence scientifique

- ✓ Méta-analyse de 23 ERCs: outcomes étaient la fréquence/sévérité de SPCD et le bien-être de l'aidant
Un effet de traitement significatif (**effect size global=0.34**)

Brody et al, Am J Psychiatry 2012

- Interventions pour former l'aidant informel à:

- Développer des compétences pour résoudre des problèmes afin de gérer les SPCD
- Augmenter l'activité du patient
- Améliorer la communication
- Réduire la complexité environnemental
- Simplifier les taches quotidiennes des patients

Traitement non pharmacologique: évidence scientifique

- Interventions ciblant l'aidant professionnel
 - La formation du personnel soignant à la PEC des SPCD dans les EHPAD a démontré une diminution de l'utilisation des psychotropes

Richter T., et al., Cochrane Database Syst Rev Dec 12; 2012.

Progrès: la formation des ASG

Filière de soins Alzheimer: structures

Evolution de la prise en charge de la MA au cours des 15 dernières années

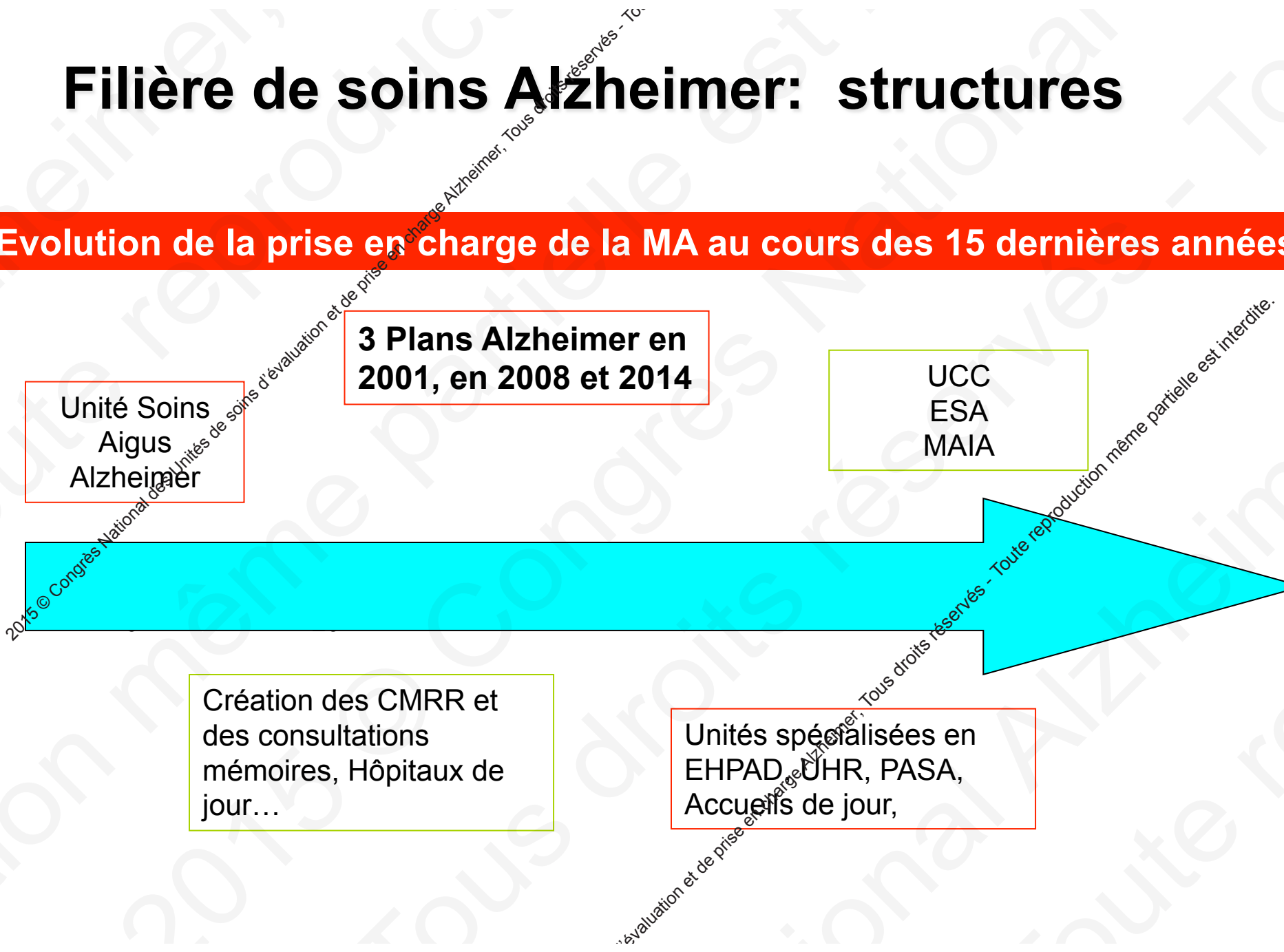
Unité Soins
Aigus
Alzheimer

3 Plans Alzheimer en
2001, en 2008 et 2014

UCC
ESA
MAIA

Création des CMRR et
des consultations
mémoires, Hôpitaux de
jour...

Unités spécialisées en
EHPAD, UHR, PASA,
Accueils de jour,



« Structures thérapeutiques »

- « Virage vers l'ambulatoire »: spécialisation des structures existantes:
 - ✓ Accueil de jour (type PASA mais en ville)
 - ✓ HDJ thérapeutique

Double prise en charge ciblant à la fois:

- ✓ l'aidant informel: **FORMATION et éducation thérapeutique**
- ✓ le patient avec une PEC « à mesure »

« Structures de prévention »

- CM
- ESA
- Plateformes de répit
- Associations de famille...



FORMATION DES AIDANTS

2015 © Congrès National des Centres de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2015 © Congrès National des Centres de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Plusieurs recommandations (HAS 2009, DICE...)

- Tous les consensus d'experts recommandent l'approche non-pharmacologique comme la première ligne thérapeutique
- La complexité de l'étiologie multifactorielle des SPCD: il n'y a pas **une solution « de la même taille qui convient à tous »**
- Approche reposé sur la connaissance du patient et des facteurs étiologiques : **projet de soin axé sur la personne**
- ✓ Quel que se soit le milieu de vie

Kales et al., 2015; Kales et al., 2014; HAS., 2008.

La problématique actuelle et les défis

- « **On sait ce qu'il faut faire** » **MAIS** ceci ne peut pas être traduit sur la réalité du terrain de la prise en charge:
- le système actuel ne facilite pas l'implémentation des stratégies dans l'évaluation et le traitement des SPCD:
 - C'est très chronophage,
 - Manque de financement et du personnel
 - Manque de formation suffisante
 - Par conséquence, malgré les efforts pour réduire la prescription des psychotropes ceux-ci sont les traitements de première ligne souvent utilisé.

Conclusions-Idees clés

- Traitements:
 - Développement récente de la recherche thérapeutique
 - Intérêt croissante par l'industrie et les académiques
 - Consensus international sur la méthodologie des essais
 - Molécules « prometteuses »: **dextromethorphan (Ph3)**, prazosin, cannabis, brexpiprazole, scyllo-inositol, pimavanserine...
- Besoin urgent de développer la recherche de biomarqueurs et de la recherche thérapeutique dans le domaine des SPCD

Conclusions

- Structures de prise en charge:
 - « Virage vers l'ambulatoire »: spécialisation des structures existantes (Accueil de jour, HDJ thérapeutique...)
 - Double prise en charge ciblant à la fois:
 - l'aidant informel: **FORMATION et éducation thérapeutique**
 - le patient avec une PEC « à mesure »
- Formation personnel soignant
 - Libéraux
 - En dehors des unités « spécifiques Alzheimer »
 - services des urgence, MCO...