

Repositionnement de médicaments dans la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées : le projet REMIND

L. Carcaillon-Bentata¹, H. Bonnet¹, J. Jové¹, A. Balestra¹, C. Helmer², M. Thambisetty³, T. Gerhard⁴, P. Blin¹, R.J. Desai⁵, A. Elbaz⁶

¹ Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, Université de Bordeaux, Bordeaux, France. ² Université de Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, Bordeaux, France. ³ National Institute on Aging (NIA), National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Etats-Unis. ⁴ Institute for Health, Health Care Policy and Aging Research, Rutgers University, Center for Pharmacoepidemiology and Treatment Science, New Brunswick, Etats-Unis. ⁵ Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Boston, Etats Unis. ⁶ Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, Gustave Roussy, CESP, Villejuif, France.



Introduction

- La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées (MAMA) touchent près de 55 millions de personnes dans le monde. Elles provoquent des changements pathologiques dans le cerveau plus de 10 ans avant le diagnostic.
- Il n'existe aucun traitement curatif ou préventif actuellement.
- Le repositionnement des médicaments offre la possibilité d'évaluer les bénéfices de médicaments déjà validés dans d'autres indications pour les MAMA.
- Les bases de remboursement de l'Assurance Maladie (SNDS, Système National des Données de Santé) offrent l'opportunité d'étudier avec une profondeur historique de près de 20 ans l'association entre un grand nombre de médicaments et la survenue de la prise en charge des MAMA.

Objectifs

- Identifier de nouveaux médicaments candidats dans la prévention des démences à partir des données de remboursement françaises (SNDS).
- Tester l'efficacité comparative de ces nouveaux médicaments à l'aide de méthodes robustes d'inférence causale.

Méthodes

Concept du projet

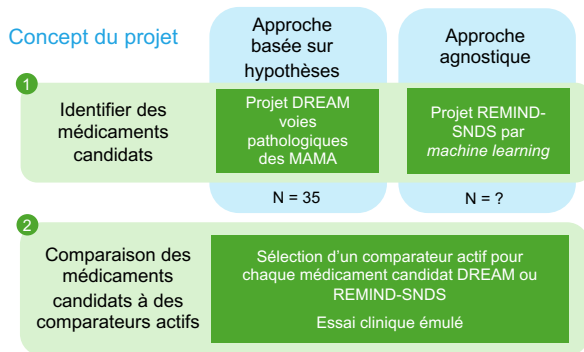


Figure 1 : Schéma conceptuel du projet

2 Comparaison des médicaments

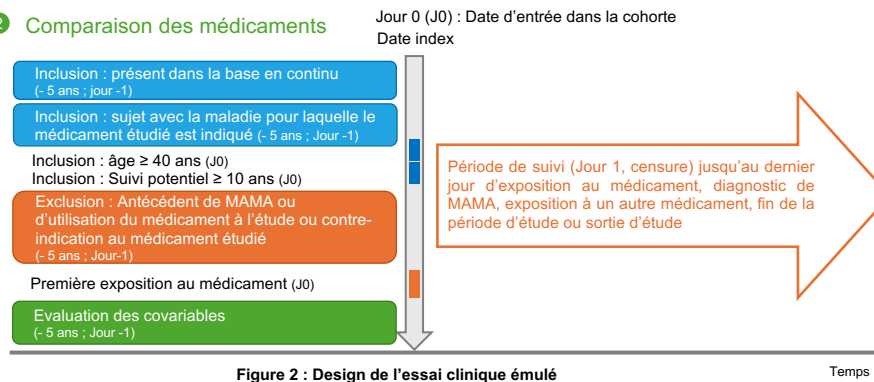


Figure 2 : Design de l'essai clinique émulé

Méthodes statistiques

Population source : individus de plus de 40 ans affiliés au régime général (RG) de la Sécurité Sociale. Source de données : le SNDS regroupe toutes les demandes de remboursement de soins (médicaments, biologie, imagerie, actes, hospitalisations) d'environ 98% de la population française avec plus de 20 ans de suivi : 30 millions >40 ans au RG. Quelques variables démographiques sont également disponibles (âge, sexe, indice de défavorisation sociale).

1 Identifier des médicaments candidats

Des méthodes de *machine learning* seront appliquées à une étude cas-témoin basée sur les données du SNDS. Nous chercherons les associations entre tous les médicaments utilisés par plus d'1 personne sur 1000 et le risque de démence (recherche d'un risque < 1).

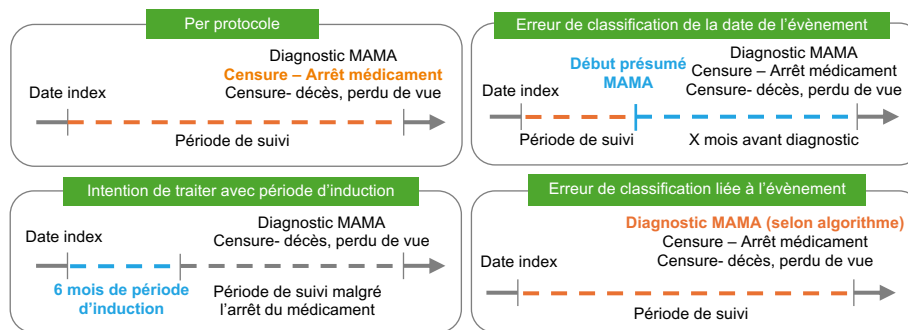


Figure 3 : Analyses planifiées (Aucune n'est priorisée. L'interprétation des résultats se fera à la lumière des 4 analyses)

Résultats de faisabilité

Comment sont identifiées les MAMA dans le SNDS ?

Via un algorithme (hospitalisations ET/OU traitements ET/OU ALD) : sensibilité variable selon l'âge : 170 000 nouveaux cas/an après 70 ans, 4 000 nouveaux cas/an avant 70 ans.

Quelle puissance avons-nous pour identifier de nouveaux médicaments dans le SNDS ?

L'étude pourra inclure environ 650 000 cas et 650 000 témoins. Un OR protecteur de 0,85 pourra être identifié pour une exposition chez les témoins de 0,1%.

A-t-on la capacité de conduire des études de validation robustes ?

Pour détecter un HR protecteur de 0,4 et 0,8 avec un suivi de 13 ans et une incidence estimée de MAMA dans le SNDS de 11,4/1000 cas, l'échantillon minimum requis est de, respectivement, 114 et 3812 utilisateurs du médicament étudié.

A-t-on une taille d'échantillon suffisante pour étudier les médicaments de DREAM ?

Oui, les expositions aux médicaments DREAM via les remboursements SNDS sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Médicaments DREAM et comparateurs actifs identifiés dans le SNDS en 2020

Médicaments DREAM	Population (n)	Comparateurs actifs	Population (n)
Efavirenz	1,670	Dolutegravir, Nevirapine	11,716
Deferiprone, Deferoxamine	189	Deferasirox	3,182
Tofacitinib	5,718	Abatacept	5,254
Tocilizumab	5,737	Abatacept	5,254
Anti TNF*	39,817	Abatacept	5,254
Dipyridamole	0	Acetylsalicylic acid	5,273,293
Anastrozole	89,506	Exemestane, Letrozole	191,000
Valproic acid	138,577	Lamotrigine	120,290
Dihydropyridine calcium channel blocker*	3,863,465	Hydrochlorothiazide	3,059,095
Amiloride	71,183	Triamterene	56,552
Salbutamol	1,105,656	Long-acting muscarinic antagonist*	625,985
Probenecid (2016)	1,234	Allopurinol	993,502
Montelukast	300,000	Fluticasone	1,482,042

*classe de médicament

Conclusion

L'analyse de faisabilité pour ce projet démontre l'opportunité que le SNDS fournit pour réaliser cette étude de grande ampleur. Cette approche innovante de repositionnement nous permet d'analyser un grand nombre de molécules en moins de temps, à moindre coût et souvent avec des résultats similaires à ceux d'un essai clinique randomisé.

université BORDEAUX

Inserm

CHU BDX

Adera

in

www.bordeauxpharmacoepi.eu
company/bordeauxpharmacoepi/

Poster