



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1^{er} octobre 2008

Examen dans le cadre de la réévaluation du service médical rendu de la classe des IMAO B, en application de l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale.

AZILECT 1 mg, comprimé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 365 783-5)

AZILECT 1 mg, comprimé

Boîte de 100 comprimés (CIP : 566 199-9)

Laboratoire LUNDBECK S.A.

rasagiline (mésilate de)

Liste I

Code ATC : N04BD02

Date de l'AMM : 21 février 2005

Date des rectificatifs d' AMM :

Motif de l'évaluation de la commission : réévaluation du SMR de la classe des IMAO B dans l'indication « fluctuations motrices en association à la lévodopa »,

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Rasagiline

1.2. Indications

« Traitement de la maladie de Parkinson idiopathique en monothérapie (sans la lévodopa) ou en association (avec la lévodopa) chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose. »

1.3. Posologie

1 mg par jour en une prise,

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis du 1^{er} mars 2006

« Chez les patients présentant des fluctuations motrices sous lévodopa, le SMR peut être considéré comme important compte tenu des faibles ressources médicamenteuses disponibles en particulier chez les parkinsoniens âgés. »

« AZILECT n'apporte pas d'ASMR (niveau V) par rapport aux traitements symptomatiques actuels de la maladie de Parkinson. La Commission constate l'absence d'études d'efficacité de durée supérieure à 12 mois et de données comparatives versus sélégiline ou agonistes dopaminergiques. »

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2008)

N Système nerveux
04 Antiparkinsoniens
B Dopaminergiques
D Inhibiteurs de la monoamine oxydase type B
02 Rasagiline

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les autres médicaments de la classe des IMAO B sont la sélégiline :

DÉPRÉNYL 10 mg, comprimé sécable et génériques
DÉPRÉNYL 5 mg, comprimé sécable et génériques
OTRASEL 1,25 mg, lyophilisat oral

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres médicaments anti-parkinsoniens indiqués dans la réduction des fluctuations motrices en association à la lévodopa :

- Agonistes dopaminergiques (bromocriptine, lisuride, piribédil, pramipexole, ropinirole, pergolide, apomorphine)
- ICOMT : entacapone, tolcapone (chez les patients n'ayant pas répondu ou qui ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la COMT)

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

➤ Rappel des études déjà examinées par la commission lors du dossier d'inscription au stade des fluctuations motrices sous lévodopa.

Deux études randomisées versus placebo chez des patients sous lévodopa ont été présentées dans le dossier d'inscription :

- . étude PRESTO
- . étude LARGO, comportant un groupe de patients traité par entacapone

Les conclusions de la commission dans son avis du 1^{er} mars 2006 ont été les suivantes :

L'étude PRESTO a comparé l'efficacité de la rasagiline (0,5 mg/j et 1 mg/j) à celle du placebo pendant une période de 26 semaines chez des parkinsoniens ayant des fluctuations motrices sous lévodopa associée dans la majorité des cas à d'autres antiparkinsoniens (agonistes dopaminergiques dans 70% des cas).

L'analyse des données a montré une diminution de la durée des périodes "off" sous rasagiline 1 mg/j de -0,94 h versus placebo chez ces patients. Les sous-scores UPDRS moteur et UPDRS ADL ont été améliorés sous rasagiline : les différences observées versus placebo peuvent être considérées comme modérées (respectivement -2,9 et -1,3 points).

L'étude LARGO a comparé l'efficacité de la rasagiline 1 mg/j à celle du placebo pendant une période de 18 semaines chez des parkinsoniens ayant des fluctuations motrices sous lévodopa. Chez près de 60% des patients, un agoniste dopaminergique était associé à la dopathérapie. Un groupe de patients recevait un traitement par entacapone.

L'analyse des données a montré une diminution des durées des périodes "off" sous rasagiline 1 mg/j de -0,78 h versus placebo. Les sous-scores UPDRS moteur et UPDRS ADL ont été améliorés sous rasagiline : les différences observées versus placebo peuvent être considérées comme modérées (respectivement -2,9 et -1,7 points).

Les variations de la durée des périodes "off" (-0,8 h) et des scores UPDRS observées dans le groupe de patients sous entacapone 200 mg associé à chaque dose de lévodopa ont également différé de celles observées sous placebo et ont été comparables à celles observées sous rasagiline.

➤ Nouvelles données d'efficacité

Analyse de la qualité de vie en monothérapie dans le cadre de l'étude TEMPO (Biglan¹)

Il s'agit de l'analyse d'un des critères secondaires de l'étude TEMPO, la variation du score de l'échelle PD-QUALIF². Pour rappel, les variations moyennes ajustées des scores PD-

1 Biglan et al. Rasagiline Improves Quality of Life in Patients With Early Parkinson's Disease. Movement Disorders 2006, 21, 5: 616-623

2 Welsh M, McDermott MP, Holloway RG, et al; Parkinson Study Group. Development and testing of the Parkinson's Disease Quality of Life scale. Mov. Disord. 2003;18:637-645.

QUALIF observées sous rasagiline (1 et 2 mg/j) ont différé de celles observées sous placebo (-2,91 avec 1 mg/j et -2,74 points avec 2 mg/j).

Etude observationnelle d'efficacité : étude LEGATO

Il s'agit d'une étude observationnelle ouverte menée aux Etats-Unis pendant 12 semaines qui a inclus 272 patients traités pour une maladie de Parkinson par AZILECT soit en monothérapie soit en association à la lévodopa ou à un agoniste dopaminergique. L'objectif principal était de déterminer le délai d'action de la rasagiline par l'analyse des critères de modification du score UPDRS bradykinésie et amélioration clinique globale évaluée par l'investigateur. Les résultats ont montré une amélioration dès la première semaine, majorée à la fin de la deuxième semaine, puis en plateau jusqu'à la fin de la 12^{ème} semaine.

4.1. Tolérance

➤ Nouvelles données de tolérance

Poursuite des études TEMPO et PRESTO (rasagiline) chez les patients âgés (Goetz³)

Il s'agit de l'analyse, en fonction de l'âge, des effets indésirables survenus avec AZILECT au cours de ces 2 études.

Le seuil d'âge des patients âgés a été fixé à 70 ans afin d'obtenir des effectifs suffisants dans le groupe des patients âgés (69 patients/ étude TEMPO et 68 patients/étude PRESTO). Les effets indésirables attribués à la rasagiline n'ont pas été plus fréquents dans le groupe des patients âgés de plus de 70 ans que dans le groupe des patients plus jeunes. L'intérêt de cette étude est limité car elle a été effectuée sur de petits effectifs.

Impact de la rasagiline sur les symptômes cognitifs et comportementaux (Elmer⁴)

Cette étude a comparé les effets indésirables de la rasagiline chez les patients inclus dans les études TEMPO (phase initiale de la maladie de Parkinson) et PRESTO (stade des fluctuations motrices en association à la lévodopa) ayant reçu soit la rasagiline à la dose de 1 mg soit un placebo.

Les résultats n'ont pas fait apparaître de différence entre les groupes rasagiline et les groupes placebo en ce qui concerne les effets indésirables cognitifs et comportementaux. Les principaux effets ont été : troubles du sommeil, dépression et hallucinations.

➤ Rappel du RCP

RCP de la spécialité AZILECT (rasagiline)

« En monothérapie, les effets indésirables les plus fréquents ont été céphalées, syndrome grippal, malaise, douleur de la nuque, fièvre, dyspepsie, arthralgie, dépression, vertiges, rhinite, conjonctivite. En association avec la lévodopa, les effets rapportés suivant ont été principalement décrits : dyskinésie, hypotension orthostatique, troubles digestifs, chutes, rêves anormaux.

Des cas de mélanome ont été rapportés au cours des études. »

En 2007 le RCP d'AZILECT a été modifié par l'ajout du paragraphe suivant :

« La maladie de Parkinson est associée à des symptômes à type d'hallucinations et de confusion. Au cours du suivi de pharmacovigilance après commercialisation, ces symptômes ont également été observés chez des patients souffrant de maladie de Parkinson traités par la rasagiline. »

La comparaison des RCP de la sélégiline et de la rasagiline montre un profil de tolérance similaire. La principale différence réside dans des mentions du RCP de la sélégiline qui ne

3 Goetz et al. Safety of rasagiline in elderly patients with Parkinson disease. *Neurology* 2006;66:1427-1429

4 Elmer et al. Rasagiline-associated motor improvement in PD occurs without worsening of cognitive and behavioral symptoms. *Journal of the Neurological Sciences* 248 (2006) 78 – 83

figurent pas dans celui de la rasagiline, signalant le risque de majoration des effets indésirables de la lévodopa lors de l'association de ces 2 produits et la nécessité d'une surveillance particulière à l'instauration du traitement.

➤ Conclusion

Aucune nouvelle donnée d'efficacité n'a été apportée permettant à la commission de modifier son avis de 2006 sur AZILECT. En particulier aucune étude comparative entre rasagiline et sélégiline n'a été fournie.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

A ce jour, AZILECT n'est pas commercialisé.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Chez les patients présentant des fluctuations motrices sous lévodopa, le Service Médical Rendu reste important compte tenu des faibles ressources médicamenteuses disponibles, en particulier chez les parkinsoniens âgés.

6.2. Amélioration du service médical rendu

AZILECT n'apporte pas d'ASMR (niveau V) par rapport aux traitements symptomatiques actuels de la maladie de Parkinson.

La Commission considère qu'AZILECT est un moyen thérapeutique supplémentaire utile au stade avancé de la maladie de Parkinson par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{5, 6, 7}

L'âge de début et le degré de gêne fonctionnelle sont les deux facteurs qui guident les choix thérapeutiques à la phase initiale de la maladie :

- en l'absence de retentissement moteur, les traitements médicamenteux ne sont pas indispensables ;
- lorsque la gêne fonctionnelle est minime, peuvent être prescrits : un agoniste dopaminergique, un IMAO B ou un anticholinergique. Le choix dépend du symptôme prédominant et de l'âge du patient ;
- lorsque la gêne fonctionnelle est plus importante, l'âge du patient conditionne le traitement :
 - chez le sujet jeune, il convient de privilégier les agonistes dopaminergiques le plus longtemps possible. Le recours à la dopathérapie se justifie en cas d'intolérance ou de réponse thérapeutique insuffisante. La dose de lévodopa devra rester la plus faible possible.

5 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's Disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London, Royal College of Physicians, 2006

6 Pahwa et al. Treatment of Parkinson Disease with motor fluctuations in dyskinesia (an evidence-based review) : report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurologie 2006 ; 66 : 983-995.

7 La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. ANAES Conférence de consensus - 3 mars 2000

- chez le sujet âgé, la lévodopa peut être utilisée en première intention. L'apparition du déclin cognitif doit conduire à utiliser les doses minimales efficaces.

Après une phase de bon contrôle symptomatologique sous traitement ("lune de miel"), l'état de santé du patient va s'aggraver du fait de la survenue de troubles moteurs dopa-induits (fluctuations motrices et dyskinésies) et de signes propres à la maladie (troubles cognitifs dysautonomiques, psycho-comportementaux) le plus souvent dopa-résistants.

Devant les complications motrices liées au traitement dopaminergique, il convient de rechercher les médicaments susceptibles d'aggraver les périodes "off" et les dyskinésies, puis d'optimiser la dopathérapie (fractionnement de la dose quotidienne, adaptation des horaires de prise, prescription de formes galéniques différentes).

La prise en charge thérapeutique de ces complications peut aussi motiver l'association d'un ou plusieurs autres médicaments à la lévodopa:

- agoniste dopaminergique
- inhibiteur de la COMT
- IMAOB (sélégiline, rasagiline)

La rééducation occupe une place importante dans la prise en charge du patient parkinsonien. Les modalités de la rééducation doivent s'adapter, même à court terme, aux aléas et aux fluctuations de la maladie.

La chirurgie stéréotaxique est une voie de recours efficace dans le traitement des troubles moteurs sévères de la maladie de parkinson évoluée et des tremblements rebelles.