



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 octobre 2010

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.S

rasagiline (mésilate de)

Liste I

Code ATC : N04BD02

Date de l'AMM : 21 février 2005 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Réévaluation du SMR et du niveau d'ASMR à la demande du laboratoire en application de l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

rasagiline (mésilate de)

1.2. Indication

« 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

« La rasagiline est administrée par voie orale, à la dose de 1 mg par jour en une prise, avec ou sans lévodopa. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

N	Système nerveux
N04	Antiparkinsoniens
N04B	Dopaminergiques
N04BD	Inhibiteurs de la monoamine oxydase type B
N04BD02	Rasagiline

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

AZILECT est la seule spécialité à base de rasagiline.

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

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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les agonistes dopaminergiques indiqués en monothérapie :

- bromocriptine : BROMOKIN, PARLODEL
- piribédil : TRIVASTAL
- pergolide : CELANCE
- pramipexole : SIFROL
- ropinirole : REQUIP

Les autres médicaments anti-parkinsoniens : les anticholinergiques, les inhibiteurs de la COMT et la lévodopa.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé des nouvelles données portant sur l'utilisation de la rasagiline en monothérapie à la phase initiale de la maladie de Parkinson :

- l'extension en ouvert de l'étude TEMPO pour atteindre une durée totale de suivi de 6 ans,

- l'étude ADAGIO dont l'objectif était de mettre en évidence un ralentissement du déclin des patients persistant à long terme.

3.1. Rappel des études déjà examinées par la commission lors du dossier d'inscription en mars 2006, puis lors de la réévaluation du SMR du 1^{er} octobre 2008

3.1.1. A la phase initiale de la maladie, en monothérapie (avis CT mars 2006) :

L'étude TEMPO a comparé l'efficacité de la rasagiline (1 et 2 mg/j) administrée en monothérapie à celle du placebo pendant une période de 26 semaines chez des parkinsoniens en phase initiale de la maladie.

Les variations moyennes des scores UPDRS¹ observées sous rasagiline (1 et 2 mg/j) ont montré un bénéfice clinique modéré versus placebo (- 4,2 points sur le score UPDRS total sous rasagiline 1 mg/j).

Les variations moyennes ajustées du score UPDRS total à 52 semaines ont montré une détérioration plus importante de ce score dans le groupe n'ayant débuté le traitement actif qu'à partir de la 26^{ème} semaine.

3.1.2. Chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose, en association avec la lévodopa (avis CT mars 2006) :

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.

3.1.3. Conclusion du 1^{er} octobre 2008 sur les données fournies

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.

3.2. Nouvelles données d'efficacité

3.2.1. Extension de l'étude TEMPO¹

L'objectif de cette étude était de montrer le maintien à long terme de l'efficacité de la rasagiline.

Au cours de l'étude initiale, les patients avaient reçu pendant 26 semaines rasagiline versus placebo, puis tous avaient reçu rasagiline pendant les 26 semaines suivantes (ce qui correspond à un groupe de patient sous traitement précoce et un groupe de patient sous traitement différé). Il s'agissait de patients diagnostiqués depuis 1 an. Le niveau de gravité de la maladie était estimé par un score Hoehn et Yahr² moyen de 1,9, un score UPDRS total de 25, et un score UPDRS moteur de 17,8 correspondant à une maladie déjà installée.

Parmi les 360 patients ayant terminé les 52 semaines en double aveugle, 306 patients ont été suivis en ouvert (cf schéma de l'étude TEMPO en annexe 1) Les patients étaient maintenus dans leur groupe de randomisation initiale au cours de l'extension de l'étude.

Tous les patients étaient traités par rasagiline 1 mg/jour.

Tous les 3 mois, les patients étaient évalués et pouvaient recevoir un traitement antiparkinsonien complémentaire en cas de besoin (sauf la sélégiline).

Le critère principal de jugement de l'extension d'étude était la variation moyenne du score UPDRS total³ entre le traitement différé et le traitement précoce sur les scores observés tous les 6 mois entre l'instauration du traitement et la dernière observation disponible.

Les critères secondaires étaient

- le délai médian avant la mise sous traitement antiparkinsonien complémentaire.
- Le pourcentage de patients ayant nécessité un traitement dopaminergique.

Résultats

La première partie de l'étude a duré 1 an. L'extension a été clôturée plus de 6,5 ans après l'inclusion initiale. A ce stade, 177 patients étaient encore dans l'étude (114 dans le groupe traité précocement et 63 dans le groupe traité en différé).

En prenant en compte les sorties d'essais, la durée moyenne de l'extension de l'étude pour l'ensemble des patients a été de 3,6 ans \pm 2,1 ans, identique dans les 2 groupes.

Les résultats sur le critère principal ont montré sur l'ensemble des 6,5 années de l'étude, une différence entre les 2 groupes sur le score UPDRS moyen de 2,5 points (\pm 1,1) ($p=0,021$) en faveur du groupe traité précocement.

La tolérance a été comparable dans les deux groupes de traitement.

3.2.2. Etude ADAGIO^{4,5}

¹ Hauser et al. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in Early Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2009, vol24;4:564-573

² Hoehn et Yahr staging (Stade I-V) - M. Hoehn and MD Yahr, *Neurology* 17, 427 (1967). L'échelle de Hoehn et Yahr évalue de 0 à 5 le stade de la Maladie de Parkinson idiopathique (0=normal, 5=grabataire)

³ UPDRS : Part I, Mentation, Behavior and Mood (0-16) ; Part II, Activities of Daily Living (0-52); Part III, Motor examination (0-108); Part IV, Complication of therapy (0-23). Total score 0-199: 199 represents the worst disability, 0 represents no disability. Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*, vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information 1987, pp 153-163.

⁴ Olanow C. W. A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361: 1268-78

⁵ Olanow *et al.*. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Delayed Start Study to Assess Rasagiline as a Disease Modifying Therapy in Parkinson's Disease (The ADAGIO Study): Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Movement disorders* 2008; 23;15:2194-2201

L'objectif de cette étude était de montrer l'effet de la prise en charge précoce de la rasagiline sur l'évolution de la maladie de Parkinson.

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, versus placebo, multicentrique et internationale ayant inclus des patients à la phase initiale de la maladie.

Les patients étaient répartis en 3 groupes pendant les 36 premières semaines de l'étude (première phase du traitement) : traitement précoce par rasagiline 1 mg, rasagiline 2 mg et placebo. Après 36 semaines (deuxième phase de traitement), les patients sous placebo étaient traités en différé en deux sous groupes rasagiline 1mg et rasagiline 2 mg.

La durée totale de l'étude était de 72 semaines.

Le critère principal de jugement était fondé sur l'évolution du score UPDRS total mesuré selon les 3 hypothèses suivantes :

- La différence de variation du score UPDRS total entre les semaines 12 et 36 entre les groupes rasagiline et placebo (hypothèse de supériorité, analyse en ITT). La variation du score est mesurée par la pente de la courbe pendant la période considérée.
- La différence de variation du score UPDRS total à 72 semaines entre les groupes traités précocement et à début différé (hypothèse de supériorité, analyse de la population des patients entrés dans la deuxième phase de l'étude).
- Différence de variation du score UPDRS total au cours de la deuxième phase de l'étude (de la semaine 48 à la semaine 72), entre le traitement précoce et le traitement différé (hypothèse de non infériorité, $\Delta = 0,15$ point, analyse de la population des patients entrés dans la deuxième phase de traitement). La variation du score a été mesurée par la pente de la courbe pendant la période considérée.

Pour que les résultats de l'étude soient positifs, les 3 hypothèses devaient être vérifiées.

Les principaux critères de jugement secondaires ont été :

- le nombre de patients ayant eu recours à un traitement antiparkinsonien complémentaire,
- la variation de l'état clinique au cours de phase initiale rasagiline versus placebo

Résultats :

Le nombre de patients inclus a été de 1176 patients, 298 patients ont reçu rasagiline 1 mg en différé et 288 patients ont reçu rasagiline 1 mg en traitement précoce. Les autres patients ont reçu rasagiline 2 mg en différé (295) ou en début précoce (293). Les résultats concernant la posologie de 2 mg par jour de rasagiline ne sont pas présentés car la dose utilisée ne correspond pas à celle de l'AMM.

Les patients étaient en moyenne âgés de 62 ans, le délai moyen du diagnostic était de 4,5 mois. Le score Hoehn et Yahr² moyen était de 1,5 et le score UPDRS total de 20,4. Il s'agissait donc de patients cliniquement symptomatiques dont la maladie était encore unilatérale en cours d'extension axiale.

Le nombre de sorties prématurés d'essai des patients traités par 1 mg de rasagiline a été de 67 (22,5 %) en début différé et de 50 (17,4 %) en début précoce. Les causes principales étaient le recours à un antiparkinsonien additionnel (36 patients dans le groupe début différé, 28 en début précoce) et la survenue d'un effet indésirable (10 patients dans le groupe début différé, 14 en début précoce).

Résultats sur le critère principal avec la dose à 1 mg :

1^{er} élément du critère :

La comparaison de la variation du score UPDRS total, traitement versus placebo, entre les semaines 12 et 36 montre une différence entre les groupes 1 mg et placebo de -0,046 point par semaine, [-0,083 ; -0,010] (p=0,01).

2^{ème} élément du critère :

A 72 semaines, la différence de variation du score UPDRS total a été de -1,68 point, IC95 [-3,148 ; -0,212] p= 0,02, avec une détérioration plus importante dans le groupe à début différé (4,50 points) que dans le groupe à début précoce (2,82 points).

3^{ème} élément du critère :

La comparaison de la variation du score UPDRS total, traitement différé versus traitement précoce entre les semaines 48 et 72, vérifie la non infériorité de la vitesse de dégradation avec une différence nulle 0,00, IC90% [-0,036 ; 0,036] p<0,001 entre les deux groupes (0,085 point par semaine dans chacun des 2 groupes).

En conclusion, à la posologie de 1 mg/jour, les 3 éléments du critère principal ont été validés, montrant jusqu'à 72 semaines l'effet positif d'un traitement précoce par rasagiline par rapport à un traitement différé, sur le score UPDRS total.

Les résultats sur les critères secondaires ont été les suivants :

- à 36 semaines, la différence observée entre le groupe placebo et le groupe rasagiline a été de 3 points [IC95% : -3,86 ; -2,15] (p<0,001)
- à 36 semaines, le recours à un antiparkinsonien complémentaire a été de 8% dans le groupe rasagiline et de 20 % dans le groupe placebo. Odds ratio = 0,41 [IC95% : 0,25 ; 0,65] (p<0,001)

Cependant, les résultats avec la dose à 2 mg (hors AMM) ne valident pas les 3 éléments du critère principal. Cette incohérence de la relation dose-effet ne permet donc pas de démonstration d'un bénéfice à la mise en œuvre d'un traitement précoce par rapport au traitement différé.

Par ailleurs, la Commission considère que le schéma de l'étude qui ne comporte pas de réel double aveugle dans la deuxième période de l'étude, ne permet d'apprécier les résultats à 72 semaines.

3.3. Tolérance

L'étude ADAGIO et l'extension de l'étude TEMPO n'ont pas mis en évidence de nouveaux effets indésirables avec AZILECT.

D'après le RCP, Les effets les plus fréquents en monothérapie sont les suivants (classés selon leur fréquence) : céphalées, douleur musculo-squelettique, dépression, syndrome grippal,. Les effets graves signalés sont les hallucinations, syndrome confusionnel, infarctus, ainsi que des cancers cutanés.

Suite aux PSUR récents, depuis la précédente réévaluation, le RCP a été modifié par l'ajout de l'interaction avec le millepertuis, l'ajout dans la rubrique « Effets Indésirables » du risque de syndrome sérotoninergique sévère en interaction avec des antidépresseurs et de cas d'élévation de la pression artérielle en lien avec des interactions alimentaires (aliment riches en tyramine) et autres inhibiteurs de la MAO.

3.4. Conclusion

L'extension de l'étude TEMPO a montré sur l'ensemble des 6,5 années de l'étude, une différence sur le score UPDRS moyen de 2,5 points ($\pm 1,1$) (p=0,021) entre un groupe traité précocement par rasagiline (1 mg/jour) par rapport au groupe traité en différé avec un délai de 26 semaines par rasagiline (1 mg/jour). Cette étude ouverte suggère un effet du traitement précoce persistant à long terme.

La tolérance a été comparable dans les deux groupes de traitement.

Dans l'objectif de démontrer la persistance d'un effet à long terme d'un traitement précoce par rasagiline (1 ou 2 mg/jour), l'étude randomisée en double aveugle ADAGIO a comparé un traitement précoce par rasagiline par rapport à un traitement différé de 36 semaines, pendant 72 semaines, chez des patients au stade initial de la maladie de Parkinson sur la variation du score UPDRS total (critère composé de 3 hypothèses).

La rasagiline à la dose de 1 mg :

- est supérieure au placebo entre les semaines 12 et 36 sur la variation du score UPDRS total. La différence est de -0,046 point /semaine [-0,083 ; -0,010] ($p=0,01$),
- est supérieure à 72 semaines sur la différence de variation du score UPDRS total. La différence est de 1,68 point [IC95 : -3,148 ; -0,212] ($p= 0,02$) avec un traitement précoce (débuté en moyenne 4,5 mois après le diagnostic) par rapport à un traitement différé 36 semaines plus tard,
- permet le maintien de ce bénéfice pendant les 24 dernières semaines de l'étude avec une différence de pentes de 0,00 [IC90% -0,036 ; 0,036] ($p<0,001$).

Cependant, ces résultats positifs ne sont pas retrouvés avec la rasagiline à dose de 2 mg (hors AMM), sans que cette incohérence de la relation effet dose soit clairement expliquée.

Le niveau de preuve des résultats de l'essai ADAGIO est faible. En effet, outre des résultats négatifs avec la rasagiline à dose de 2 mg, le double insu n'a pas été réellement maintenu pendant toute la durée de l'étude et la durée de l'étude de 72 semaines est trop courte pour pouvoir conclure sur l'existence de l'effet à long terme du traitement précoce par rasagiline.

Aucune étude versus comparateur actif n'a été présentée.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La maladie de Parkinson associe tremblements au repos, rigidité, bradykinésie ou akinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs sont associés, au cours de l'évolution, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-douleuruses et des troubles mentaux. La maladie de Parkinson s'installe habituellement de façon insidieuse, évolue sur un mode lentement progressif et se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Elle engage le pronostic vital.

AZILECT est un traitement antiparkinsonien à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique :

La maladie de Parkinson est une situation clinique fréquente et grave qui constitue un fardeau de santé publique important.

L'amélioration de la prise en charge de la maladie de Parkinson constitue en besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Loi de santé publique 2004).

Au vu des nouvelles données des études cliniques, il n'est toujours pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie pour cette spécialité.

La spécialité AZILECT n'est pas en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité AZILECT.

Le Service Médical Rendu par cette spécialité est important en monothérapie chez les patients à la phase initiale de la maladie.

4.2. Amélioration du service médical rendu

AZILECT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux traitements symptomatiques actuels de la maladie de Parkinson, mais est un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la stratégie thérapeutique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{6, 7, 8}

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.
 - 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.

6 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

7 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.

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

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.

Place dans la stratégie thérapeutique

AZILECT est une alternative dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Parkinson en monothérapie lorsque la gêne fonctionnelle est minime ou en association à la lévodopa chez les patients ayant des fluctuations motrices de fin de dose.

ANNEXE 1

Schéma de l'étude TEMPO (partie initial + extension)

