

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
23 janvier 2019

Date d'examen par la Commission : 9 janvier 2019

opicapone

ONGENTYS 50 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 301 480 4 4)

Laboratoire BIAL

Code ATC	N04BX04 (anti-parkinsoniens dopaminergiques)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Ongentys est indiqué en association aux préparations à base de lévodopa/d'inhibiteurs de la DOPA décarboxylase (IDDC) comme traitement chez les patients adultes souffrant de la maladie de Parkinson et présentant des fluctuations motrices de fin de dose, non stabilisés sous ces associations. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	Compte-tenu : - de la démonstration de la non-infériorité d'opicapone versus entacapone en termes d'efficacité sur la variation en valeur absolue de la durée journalière moyenne totale de la période OFF à 14-15 semaines, - de l'absence de donnée robuste permettant de conclure à une meilleure tolérance de l'opicapone par rapport à l'entacapone, notamment en termes de tolérance digestive, la Commission considère que ONGENTYS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'entacapone comme traitement en association aux préparations à base de lévodopa/d'inhibiteurs de la DOPA décarboxylase chez les patients adultes souffrant de la maladie de Parkinson et présentant des fluctuations motrices de fin de dose, non stabilisés sous ces associations.
ISP	ONGENTYS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	ONGENTYS en association aux préparations à base de lévodopa/inhibiteurs de la DOPA décarboxylase (IDDC) est un traitement de deuxième intention après la réévaluation de la prescription médicale et l'optimisation de la dopathérapie, chez les adultes souffrant de la maladie de Parkinson et présentant des fluctuations motrices de fin de dose, non stabilisés sous association lévodopa/IDDC. La Commission souligne les modalités d'administration facilitées de l'opicapone, en une prise journalière unique, par rapport à la prise itérative d'entacapone libre, sans toutefois de démonstration d'une amélioration de l'observance des patients.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 24/06/2016	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament soumis à prescription médicale.	
Classification ATC	2019 N N04 N04B N04BX N04BX04	Système nerveux Anti-parkinsoniens Dopaminergiques Autres dopaminergiques opicapone

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité ONGENTYS, gélule à base d'opicapone sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication suivante : « en association aux préparations à base de lévodopa/d'inhibiteurs de la DOPA décarboxylase (IDDC) comme traitement chez les patients adultes souffrant de la maladie de Parkinson et présentant des fluctuations motrices de fin de dose, non stabilisés sous ces associations. »

L'opicapone est un inhibiteur périphérique, sélectif et réversible de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) doté d'une affinité de liaison élevée (sous-picomolaire) qui se traduit par une constante de dissociation du complexe lente et une longue durée d'action (> 24 heures) *in vivo*. Cette longue durée d'action permet une posologie simplifiée à une seule prise par jour.

En présence d'un inhibiteur de la DOPA décarboxylase (IDDC), la COMT devient l'enzyme principale du métabolisme de la lévodopa et catalyse sa conversion en 3-O-méthyl dopa (3-OMD) dans le cerveau et à la périphérie. Chez les patients prenant de la lévodopa et un IDDC périphérique, tel que la cardidopa ou le bensérazide, l'opicapone augmente les taux plasmatiques de lévodopa, améliorant ainsi la réponse clinique à la lévodopa.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Ongentys est indiqué en association aux préparations à base de lévodopa/d'inhibiteurs de la DOPA décarboxylase (IDDC) comme traitement chez les patients adultes souffrant de la maladie de Parkinson et présentant des fluctuations motrices de fin de dose, non stabilisés sous ces associations. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

La dose recommandée d'opicapone est de 50 mg.

Ongentys doit être pris une fois par jour au coucher, au moins une heure avant ou après le traitement à base de lévodopa.

Ajustements posologiques du traitement antiparkinsonien

L'opicapone accroît les effets de la lévodopa. Il est donc souvent nécessaire d'ajuster la posologie de lévodopa au cours des jours ou semaines suivant l'instauration du traitement par opicapone (voir rubrique 4.4 du RCP).

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante doit être prise comme prévu. Le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire pour compenser la dose oubliée.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP). La prudence est de mise chez les patients âgés de plus de 85 ans étant donnée l'expérience limitée dans ce groupe d'âge.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux étant donné que l'opicapone n'est pas éliminé par voie rénale (voir rubrique 5.5 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique modérée (classe de Child- Pugh A).

L'expérience clinique chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (classe de Child-Pugh B) est limitée. La prudence est de mise chez ces patients et un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Il n'existe aucune expérience clinique chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique grave (classe de Child- Pugh C). Ongentys n'est donc pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Ongentys dans la population pédiatrique en cas de maladie de Parkinson et de fluctuations motrices. »

05 BESOIN MEDICAL

La maladie de Parkinson est la deuxième cause en fréquence de maladie neurodégénérative et la deuxième cause de handicap moteur d'origine neurologique chez le sujet âgé (après les accidents vasculaires cérébraux)¹.

En 2015, environ 166 000 personnes étaient traitées pour une maladie de Parkinson en France soit 2,5 patients pour 1 000 habitants². La fréquence augmente progressivement avec l'âge jusqu'à 80 ans et plus de la moitié des patients ont plus de 75 ans².

La cause exacte de la maladie de Parkinson n'est pas connue et serait d'origine multifactorielle combinant des facteurs génétiques et environnementaux.

L'atteinte dégénérative est multisystémique avec :

- une atteinte de la voie nigrostriée dopaminergique à l'origine des symptômes cardinaux (tremblement de repos, bradykinésie/akinésie, rigidité et instabilité posturale) répondant au traitement substitutif dopaminergique
- une atteinte des systèmes cholinergiques, noradrénergique et sérotoninergiques responsables de symptômes non moteurs variables dopa-résistants (constipation, asthénie, dépression et anxiété, troubles du sommeil...)

¹ Haute Autorité de Santé (HAS) – Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson – Septembre 2016

² Moisan F, Kab S, Moutengou E et al. Fréquence de la maladie de Parkinson en France. Données nationales et régionales 2010-2015. Saint-Maurice : Santé publique France, 2018. 69 p.

Cette dégénérescence a pour conséquence la mort neuronale par apoptose.

Le diagnostic de la maladie est difficile car les symptômes sont d'apparition insidieuse et d'évolution intermittente. Elle évolue vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

La prise en charge thérapeutique initiale de la maladie est symptomatique et fonction de l'importance de la gêne fonctionnelle et de l'âge de début. En cas de gêne minime, les traitements adaptés sont les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO B), les agonistes dopaminergiques par voie orale ou transdermique, l'amantadine et les anticholinergiques. En cas de retentissement fonctionnel, les agonistes dopaminergiques seront privilégiés chez les patients de moins de 65 ans tandis que la lévodopa (L-Dopa) sera privilégiée chez le sujet âgé.

Après une période de stabilisation de durée plus ou moins longue, la situation clinique s'aggrave du fait notamment de complications motrices liées au traitement dopaminergique (fluctuations motrices, effets on/off, dyskinésies). Les fluctuations motrices sont caractérisées par la réapparition de la symptomatologie parkinsonienne au cours du nycthémère. Elles sont annoncées par l'apparition d'une akinésie au réveil et d'une akinésie de fin de dose ; elles deviennent ensuite plus soudaines, plus intenses et imprévisibles (phénomènes on/off). Ces complications apparaissent chez 80 à 90 % des patients parkinsoniens après 10 ans de traitement³.

Une réévaluation de la prescription médicale et des médicaments associés susceptibles d'aggraver les complications motrices et non motrices est alors nécessaire ainsi qu'une optimisation de la dopathérapie pour tendre vers une stimulation dopaminergique continue. Par la suite, des traitements peuvent être envisagés en ajout à la L-Dopa avec en première intention :

- les agonistes dopaminergiques en administration orale ou transdermique ;
- les ICOMT avec l'entacapone et le tolcapone, si l'entacapone est insuffisamment efficace ou mal tolérée (le traitement par tolcapone ne doit pas excéder 3 semaines en cas d'inefficacité, en raison de sa toxicité, notamment hépatique et un dosage régulier des ASAT-ALAT est nécessaire)
- les IMAO B

Au regard de la prévalence de la maladie et de son évolution clinique et malgré les traitements disponibles, il persiste un besoin à disposer d'alternatives afin de limiter les complications motrices liées au traitement dopaminergique à un stade avancé de la maladie.

³ Bastide MF, Bézard E. L-dopa induced dyskinesia in Parkinson's disease. Bull Acad Natl Med. 2015 ;199 : 201-12.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments antiparkinsoniens indiqués chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose non stabilisées sous L-dopa seule ou associée à un IDCC. Il s'agit des ICOMT, des agonistes dopaminergiques et des IMAOB.

Les anticholinergiques ne sont pas retenus dans la mesure où ils constituent un traitement de 2^{ème} intention qui doit être réservé aux patients sans détérioration cognitive.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique Oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR* (Libellé)	Pris en charge Oui/non
ICOMT						
COMTAN et ses génériques (entacapone) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Indiqué comme adjuvant aux traitements standards par lévodopa/bensérazide ou lévodopa/carbidopa chez des patients adultes atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose qui ne peuvent être stabilisés avec ces associations.	03/05/2017 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
STALEVO et ses génériques (lévodopa/ carbidopa/ entacapone) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Indiqué dans le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose qui ne peuvent être stabilisées avec l'association lévodopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase (DDC).	22/07/2015 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
TASMAR (tolcapone) <i>Meda Pharma</i>	Oui	Indiqué en association à la lévodopa/bensérazide ou à la lévodopa/carbidopa dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique avec des fluctuations motrices répondant à la lévodopa, et qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la COMT. En raison du risque d'insuffisance hépatique aiguë, potentiellement mortelle, Tasmar ne doit pas être considéré comme un traitement d'appoint de la lévodopa/bensérazide ou de la lévodopa/carbidopa de première intention.	20/01/2016 (RI)	Faible	Sans objet.	Oui
Agonistes dopaminergiques						
SIFROL et ses génériques (pramipexole) <i>Boehringer Ingelheim</i>	Non	Indiqué chez l'adulte pour le traitement des symptômes et signes de la maladie de Parkinson idiopathique, en monothérapie (sans lévodopa) ou en association à la lévodopa, quand lorsqu'au cours de l'évolution de la maladie, au stade avancé, l'effet de la lévodopa s'épuise ou devient inconstant et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effets « on-off »)	20/05/2015 (RI)	Important	Sans objet.	Oui

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique Oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR* (Libellé)	Pris en charge Oui/non
REQUIP et ses génériques (ropinirole) <i>GlaxoSmithKline</i>	Non	Maladie de Parkinson dans les conditions suivantes : [...] - Association à la lévodopa en cours d'évolution de la maladie lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant, et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique (fluctuations de type « fin de dose » ou effets « on-off »).	20/05/2015 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
NEUPRO (rotigotine) <i>UCB Pharma</i>	Non	indiqué en monothérapie (sans lévodopa) pour le traitement des signes et symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique, ou en association avec la lévodopa, quand, au cours de l'évolution de la maladie, jusqu'aux stades avancés, les effets de la lévodopa s'atténuent ou deviennent irréguliers et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effet « on-off »).	17/06/2015 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
TRIVASTAL (piribédil) <i>Servier</i>	Non	« Traitement de la maladie de Parkinson : - soit en monothérapie, - soit en association avec la dopathérapie d'emblée ou secondairement. »	25/10/2017 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
PARLODEL et ses génériques (bromocriptine) <i>Meda Pharma</i>	Non	<u>Maladie de Parkinson [...]</u> • Association en cours d'évolution de la maladie en cas de : - diminution de l'effet de la lévodopa; - fluctuations de l'effet thérapeutique de la dopathérapie et autres phénomènes apparaissant après plusieurs années de traitement par la lévodopa: dyskinésies, dystonies douloureuses.	30/11/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
IMAO B						
DEPRENYL et ses génériques (chlorhydrate de sélégiline) <i>Centre Spécialités Pharmaceutiques</i>	Non	Traitement de la maladie de Parkinson: [...] 2) En association à la lévodopa associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique: - la sélégiline renforce l'action de la lévodopa et permet ainsi une diminution de sa posologie. - au stade des fluctuations de "fin de dose", la sélégiline prolonge l'efficacité de la dopathérapie.	22/02/2017 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
AZILECT et ses génériques (mésilate de rasagiline) <i>Lundbeck</i>	Non	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.	22/07/2015 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
OTRASEL (chlorhydrate de sélégiline) <i>Teva Pharma</i>	Non	Dans le traitement de la maladie de Parkinson en association avec la lévodopa (avec inhibiteur de la décarboxylase périphérique). OTRASEL en association avec un traitement maximal par lévodopa est indiqué en particulier chez les patients qui présentent des fluctuations de leur maladie telles que des fluctuations de type 'fin de dose', effets « onoff », ou des dyskinésies	20/06/2012 (RI)	Important	Sans objet.	Oui

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique Oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR* (Libellé)	Pris en charge Oui/non
XADAGO (safinamide) Zambon	Non	Indiqué en association à une dose stable de Lévodopa (Ldopa) seule ou en association avec d'autres médicaments antiparkinsoniens chez des patients adultes atteints d'une maladie de Parkinson (MP) idiopathique fluctuants à un stade intermédiaire ou avancé de la maladie.	07/10/2015 (Ins.)	Compte tenu de : - la modeste quantité d'effet observée, notamment sur l'amélioration de la durée quotidienne passée en phase ON - et de la faible pertinence clinique de ces résultats eu égard à la méthodologie comparative versus placebo et à la population incluse dans les études, la Commission considère que le SMR par XADAGO [...] est modéré.	Au vu des données disponibles et en l'absence de donnée comparative vs comparateurs actifs, XADAGO n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux autres médicaments antiparkinsoniens utilisés dans la prise en charge des fluctuations motrices au cours de la maladie de Parkinson à un stade intermédiaire ou avancé, en association à la lévodopa utilisée seule ou en association.	Non

*classe pharmaco-thérapeutique, ASMR : amélioration du service médical rendu, Ins : inscription, RI : renouvellement d'inscription, SMR : service médical rendu,

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans les cas sévères de fluctuations motrices comme dans certaines formes précoces de la maladie, la stimulation cérébrale profonde (SCP) ainsi que les pompes à apomorphine ou duodopa peuvent être proposées. La SCP est réservée aux patients dont la qualité de vie est altérée du fait du mauvais contrôle médicamenteux de l'état moteur (dyskinésies invalidantes liées au traitement médicamenteux et fluctuations d'effet thérapeutique) ; elle expose à des risques rares mais graves, et notamment aux hémorragies et aux infections intracérébrales.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La spécialité ONGENTYS est actuellement prise en charge au Royaume-Uni, en Allemagne, en Espagne et en Italie.

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Oui (01/09/2016)	Indication AMM
Allemagne	Oui (10/01/2018)	Indication AMM
Pays-Bas	Non (Demande non encore soumise)	NA
Belgique	Non (Demande non encore soumise)	NA
Espagne	Oui (02/03/2017)	Indication AMM
Italie	Oui (23/05/2017)	Indication AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a présenté les données issues de deux études de phase III réalisées chez des patients adultes atteints de maladie de Parkinson idiopathique traités par l'association lévodopa (L-DOPA) + inhibiteur de la DOPA décarboxylase (IDDC) et ayant des fluctuations motrices de dose :

- l'étude BIPARK I⁴ a comparé l'efficacité et la tolérance de l'opicapone aux doses de 5, 25 et 50 mg/jour par rapport au placebo et à l'entacapone
- l'étude BIPARK II⁵ a comparé l'efficacité et la tolérance de l'opicapone aux doses de 25 et 50 mg/jour par rapport au placebo.

A noter que l'AMM d'ONGENTYS a validé uniquement la dose à 50 mg/jour.

08.1 Efficacité

8.1.1 Méthode des deux études (BIPARK I et BIPARK II)

L'étude BIPARK I est une étude randomisée en double-aveugle qui a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 3 doses d'opicapone (5, 25 et 50 mg/jour) par rapport au placebo (supériorité) et à l'entacapone (non-infériorité) chez des patients sous traitement par L-DOPA/IDDC atteints de maladie de Parkinson et présentant des fluctuations motrices de fin de dose.

L'étude BIPARK II est une étude de supériorité randomisée en double-aveugle qui a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 2 doses d'opicapone (25 et 50 mg/jour) par rapport au placebo chez des patients sous traitement par L-DOPA/IDDC atteints de maladie de Parkinson idiopathique et présentant des fluctuations motrices de fin de dose.

⁴ Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016 ; 15 : 154-65.

⁵ Lees AJ, Ferreira J, Rascol O et al. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017 ; 74 :197-206

Référence	Etude BIPARK I ⁴	Etude BIPARK II ⁵
Dates et lieux	Du 31 mars 2011 au 17 décembre 2014. 130 centres dans 20 pays : Autriche, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Croatie, République Tchèque, France ⁶ , Allemagne, Hongrie, Italie, Lettonie, Lituanie, Monténégro, Pologne, Portugal, Roumanie, Russie, Serbie, Slovaquie, Espagne et Ukraine.	Du 18 mars 2011 au 25 juin 2013. 71 centres dans 12 pays : Argentine, Australie, Belgique, Chili, République Tchèque, Estonie, Inde, Israël, Corée du Sud, Russie, Afrique du Sud et Royaume-Uni.
Principaux critères d'inclusion	<u>A la visite de sélection :</u> - âge entre 30 et 83 ans inclus - diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique selon les critères du « UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic » depuis au moins 3 ans - stades modifiés de Hoehn et Yahr⁷ 1 à 3 pendant la période ON - traitement par L-DOPA/IDDC : - o pendant au moins 1 an avec une nette amélioration clinique selon le jugement de l'investigateur, - o 3 à 8 prises/jour pouvant inclure des formulations à libération prolongée - posologie stable de L-DOPA/IDDC et autres médicaments antiparkinsoniens depuis au moins 4 semaines avant l'étude - signes de fluctuations motrices de fin de dose pendant un minimum de 4 semaines avant l'étude avec une durée moyenne journalière OFF pendant la période d'éveil d'au moins 1,5 heure, en excluant la période OFF de début de matinée précédant la 1^{ère} dose de dopamine, malgré un traitement optimal (selon le jugement de l'investigateur) - pour les femmes : aménorrhée depuis au moins 1 an ou avoir subi une stérilisation chirurgicale au moins 6 mois avant la sélection ; les femmes en âge de procréer devaient utiliser une méthode contraceptive non hormonale efficace <u>A la visite de randomisation :</u> - remplissage des carnets journaliers conforme aux instructions avec ≤ 3 erreurs par jour - durée moyenne journalière OFF pendant la période d'éveil d'au moins 1,5 heure, en excluant la période OFF de début de matinée précédant la 1^{ère} dose de dopamine (tel que rapportés dans les carnets journaliers durant au moins 2 jours sur les 3 précédant la visite) - valeurs biologiques jugés acceptables par l'investigateur	
Principaux critères de non inclusion	<u>A la visite de sélection :</u> - maladie de parkinson non idiopathique (maladie de parkinson atypique, syndromes parkinsoniens secondaires (acquis ou symptomatique), syndrome Parkinson-plus) - score de handicap lié à dyskinésie >3 (échelle UPDRS) - périodes OFF sévères et/ou imprévisibles - prise de médicaments interdits⁸ pendant le mois précédant l'étude - prise antérieure d'un des médicaments étudié - traitement par apomorphine dans le mois précédant l'étude ou susceptible d'être nécessaire à tout moment de l'étude - modification de posologie d'un antiparkinsonien dans les 4 semaines précédant l'étude - antécédents de recours ou recours prévu pendant l'étude (y compris la période en ouvert) à la stimulation cérébrale profonde - antécédent de chirurgie stéréotaxique (<i>i.e.</i> pallidotomie, thalamotomie) pour la	

⁶ Quinze patients dans 4 centres français ont été inclus.

⁷ L'échelle modifiée de Hoehn et Yahr évalue le stade de la maladie de Parkinson idiopathique sur une échelle de 0 à 5. Les stades sont les suivants : 0 (aucun signe de la maladie), 1 (atteinte unilatérale seulement), 1,5 (atteinte unilatérale et axiale), 2 (atteinte bilatérale sans altération de l'équilibre), 2,5 (atteinte bilatérale légère avec rétablissement lors du test de la poussée), 3 (atteinte bilatérale légère à modérée, une certaine instabilité posturale, indépendant physiquement), 4 (atteinte sévère ; toujours capable de marcher ou rester sans assistance) et 5 (grabataire, n'est plus autonome)

⁸ Les médicaments interdits ont été les suivants : tolcapone, neuroleptiques, venlafaxine, inhibiteurs de monoamine oxydase (hormis selegiline : 10 mg/jour par voie orale ou 1,25 mg/jour pour les formulations d'absorption par voie buccale ou rasagiline jusqu'à 1 mg/jour), ou antiémétiques ayant une action anti-dopaminergique (excepté la domperidone).

	maladie de parkinson ou chirurgie stéréotaxique prévue pendant l'étude - présence ou antécédents (dans l'année précédente) d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide <u>A la visite de randomisation :</u> - élévation des enzymes hépatiques (ASAT et/ou ALAT >2 x la limite supérieure de la normale) à la visite de sélection - sodium plasmatique <130 mmol/L, leucocytes <3000/mm³, ou toute valeur biologique anormale à la visite de sélection pouvant mettre en jeu la sécurité du patient selon l'investigateur - mauvaise observance pour la prise de L-DOPA/IDDC et tout autre médicament antiparkinsonien pendant la période de sélection.													
Déroulement de l'étude et traitements administrés	Les patients ont été randomisés en 5 groupes selon un ratio 1 :1 :1 :1 :1 - opicapone 5 mg/jour - opicapone 25 mg/jour - opicapone 50 mg/jour - entacapone 200 mg/jour - placebo Les traitements ont été administrés par voie orale. L'opicapone a été administrée une fois/jour, au coucher au moins une heure après la dernière prise de L-DOPA/IDDC tandis que l'entacapone a été administrée avec chaque prise de L-DOPA/IDDC journalière (3 à 8 prises/jour). Le placebo a été administré pendant la journée ou au coucher selon les groupes. Le schéma d'administration des doses journalières est représenté ci-dessous :	Les patients ont été randomisés en 3 groupes selon un ratio 1 :1 :1 - opicapone 25 mg/jour - opicapone 50 mg/jour - placebo Les traitements ont été administrés par voie orale une fois/jour, au coucher au moins une heure après la dernière prise de L-DOPA/IDDC.												
	<table><tr><th>Groupe de traitement</th><th>Dose journalière avec chaque prise de L-DOPA/IDDC (3 à 8 prises/jour)</th><th>Dose au coucher (au moins une heure après la dernière prise de L-DOPA/IDDC)</th></tr><tr><td>Opicapone</td><td>Placebo</td><td>Opicapone</td></tr><tr><td>Entacapone</td><td>Entacapone</td><td>Placebo</td></tr><tr><td>Placebo</td><td>Placebo</td><td>Placebo</td></tr></table>	Groupe de traitement	Dose journalière avec chaque prise de L-DOPA/IDDC (3 à 8 prises/jour)	Dose au coucher (au moins une heure après la dernière prise de L-DOPA/IDDC)	Opicapone	Placebo	Opicapone	Entacapone	Entacapone	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	
	Groupe de traitement	Dose journalière avec chaque prise de L-DOPA/IDDC (3 à 8 prises/jour)	Dose au coucher (au moins une heure après la dernière prise de L-DOPA/IDDC)											
	Opicapone	Placebo	Opicapone											
Entacapone	Entacapone	Placebo												
Placebo	Placebo	Placebo												
L'étude a comporté 4 périodes : - une période de sélection de 2 semaines - une période de traitement en double-aveugle de 14 à 15 semaines - une période d'extension en ouvert d'un an sous opicapone - une période de suivi de 2 semaines														
<u>Adaptations de traitement :</u> Les patients ont reçu un traitement par L-DOPA/IDDC en plus du traitement étudié au cours de l'étude. Entre la visite de randomisation et la visite 4 (2^{ème} à 3^{ème} semaine) de la période en double-aveugle, l'investigateur pouvait diminuer la dose journalière de L-DOPA/IDDC (sans modifier le nombre de prises journalières) selon la réponse du patient. La dose pouvait être augmentée à nouveau mais ne devait pas dépasser la posologie à l'inclusion. La posologie de L-DOPA/IDDC ne devait en revanche pas être modifiée entre la visite 4 et la fin de la phase en double-aveugle. Aucun nouvel anti-parkinsonien ne pouvait être débuté au cours de l'étude et tout traitement à l'inclusion devait être poursuivi à dose stable tout au long de l'étude. A la fin de la période en double-aveugle les patients étaient autorisés à poursuivre une phase d'extension en ouvert d'un an sous traitement par opicapone. Tous les patients commençaient sous opicapone 25 mg/jour la première semaine puis les posologies d'opicapone et de L-DOPA/IDDC pouvaient être adaptées en fonction de la réponse clinique (jusque 50 mg/jour pour l'opicapone). Les deux dernières semaines de la fin de la période en ouvert, les posologies de L-DOPA et opicapone devaient rester stables.														

Critère de jugement principal	Variation en valeur absolue de la durée de la période OFF entre l'inclusion et la fin de la période de traitement de 14 à 15 semaines en double-aveugle ⁹	
Critères secondaires de jugement	<u>Critères non hiérarchisés :</u> - Taux de répondeurs pour la variation de la durée de la période OFF : 1 heure ou plus de réduction de la durée journalière moyenne de la phase OFF entre l'inclusion et à 14-15 semaines - Taux de répondeurs pour la variation de la durée de la période ON : 1 heure ou plus d'augmentation de la durée journalière moyenne de la période ON entre l'inclusion et à 14-15 semaines - Variation entre l'inclusion et à 14-15 semaines des scores suivants : - o UPDRS¹⁰ - o PDSS¹¹ - o PDQ-39¹² (qualité de vie) - o NMSS¹³ - o Investigator's and Subject's Global Assessment of Change¹⁴ - Tolérance	<u>Critères hiérarchisés :</u> - Taux de répondeurs pour la variation de la durée de la période OFF : 1 heure ou plus de réduction de la durée de la période OFF entre l'inclusion et à 14-15 semaines - Taux de répondeurs pour la variation de la durée de la période ON : 1 heure ou plus d'augmentation de la durée de la période ON entre l'inclusion et à 14-15 semaines - Variation du score UPDRS¹⁰ entre l'inclusion et à 14-15 semaines - Variation de la durée totale ON entre l'inclusion et à 14-15 semaines - Variation du pourcentage de temps en phase OFF entre l'inclusion et à 14-15 semaines <u>Critères non hiérarchisés :</u> - Variation entre l'inclusion et à 14-15 semaines des scores suivants : - o PDSS¹¹ - o PDQ-39¹² (qualité de vie) - o NMSS¹³ - o Investigator's and Subject's

⁹ Ce critère a été évalué en utilisant les carnets journaliers. Les patients devaient compléter les carnets durant les 3 jours précédant chaque visite. La valeur de l'inclusion était la durée moyenne de la phase OFF pendant les 3 jours précédant la visite de randomisation. Si les carnets journaliers avaient été remplis durant moins de 3 jours, la moyenne des données obtenues pour les jours disponibles était utilisée. Pour chaque période de 30 minutes journalières, les patients avec l'aide d'un aidant (membre de la famille ou professionnel de soin) devaient classer leur mobilité en :

- OFF : faible mobilité ou immobilité complète (mouvements lents ou aucun mouvement)
- ON avec dyskinésies gênantes : mobilité limitée (capacité de se déplacer malgré les dyskinésies gênantes)
- ON avec dyskinésies non gênantes : bonne mobilité (capacité de se déplacer relativement bien malgré les dyskinésies)
- ON sans dyskinésies : mobilité excellente (capacité de se déplacer relativement bien)
- période de sommeil

Pour chaque période de 30 minutes, les patients étaient entraînés à déterminer si la plus grande partie de la période avait été passée en ON ou en OFF (par exemple, 20 minutes en situation OFF et 10 minutes en situation ON devait être classée en période OFF).

¹⁰ Le score UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) est une échelle de mesure de la progression de la maladie et de l'efficacité du traitement qui comporte 6 sous-scores :

- UPDRS I, II et III (31 items) : évaluant chacun respectivement l'état mental/comportemental/thymique, les activités de la vie quotidienne et la motricité avec un score total de 0 (absence d'incapacité) à 176 (incapacité la plus importante)
- UPDRS IV (11 items) : évaluant les complications du traitement avec un score total de 0 (absence d'incapacité) à 23 (incapacité la plus importante)
- UPDRS V : stade de Hoehn et Yahr⁷
- UPDRS VI : échelle d'activité de la vie quotidienne de Schwab et England cotée de 0 (alidité) à 100 % (totalement indépendant)

¹¹ Le score PDSS (Parkinson's Disease Sleep Scale) est une échelle d'évaluation des troubles du sommeil dans la maladie composée de 15 items et cotée de 0 (le plus de troubles) à 150 (le moins de troubles)

¹² Le score PDQ-39 (Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire) est une échelle de qualité de vie spécifique composée de 39 items couvrant 8 domaines (mobilité, activité de la vie quotidienne, bien être affectif, gène psychologique, soutien social, troubles cognitifs, communication et gène physique). L'échelle est cotée de 0 (très bon état de santé) à 100 (mauvais état de santé)

¹³ Le score NMSS (Non-motor Symptoms Scale) est une échelle d'évaluation des symptômes non moteurs composée de 30 items et couvrant 9 domaines (cardiovasculaire, fatigue/sommeil, cognition, problèmes de perception, attention/mémoire, gastro-intestinal, urinaire, fonction sexuelle et divers). L'échelle est cotée de 0 (absence d'incapacité) à 360 (incapacité la plus importante)

¹⁴ L'évaluation du changement de l'état global du patient par l'investigateur ou par le patient a été réalisée sur une échelle de 1 (très grande amélioration) à 7 (pire aggravation).

		Global Assessment of Change ¹⁴ - Tolérance
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Au total, 100 patients par groupe de traitement ont permis d'assurer une puissance de plus de 97% pour confirmer un effet du traitement dans au moins 1 groupe traité par opicapone, en faisant l'hypothèse que les réductions moyennes des durées des périodes OFF des différentes doses d'opicapone (5, 25 et 50 mg) étaient de 75, 90, et 105 minutes et 30 minutes pour le placebo, avec un écart-type commun de 130 minutes et un risque alpha unilatéral de 0,025. De plus, faisant l'hypothèse que la réduction moyenne des durées des périodes OFF pour l'entacapone est de 75 minutes, et avec une marge de non-infériorité de 30 minutes, 100 patients par groupe de traitement ont permis d'assurer une puissance de 84% pour au moins un résultat significatif de non-infériorité au risque alpha unilatéral de 0,025. La non-infériorité étant évaluée sur la population per protocole et en prenant en compte un taux de déviation au protocole de 10 %, 110 patients devaient être randomisés dans chaque groupe (soit 550 patients au total).	En prenant en compte l'hypothèse de réductions moyennes de 90 et 105-minutes de la période OFF pour les deux doses d'opicapone et de 30 minutes pour le placebo, un nombre de 135 patients par groupe de traitement dans la population FAS permettait d'assurer une puissance de plus de 95% pour confirmer un effet du traitement dans le groupe traité avec la dose la plus efficace et une puissance d'environ 85% pour confirmer un effet du traitement dans le groupe traité avec la dose la moins efficace au risque alpha bilatéral de 0,05. Un nombre total de 405 patients devaient être randomisés pour avoir 135 patients dans chaque groupe de traitement.
Analyse statistique	Pour chaque dose d'opicapone, la supériorité a été évaluée par rapport au placebo sur la population FAS avec un test unilatéral. Une procédure séquentielle de contrôle du risque alpha « gatekeeping » a été utilisée avec un ajustement de Bonferroni afin de maintenir le risque α unilatéral à 0,025. Pour chaque dose d'opicapone, la non-infériorité versus entacapone a ensuite été testée dans la population per protocole seulement si la supériorité versus placebo a été établie à au moins une des doses d'opicapone. La marge de non-infériorité a été fixée à 30 minutes. Pour chaque test de supériorité et de non-infériorité, un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) ajustée sur le groupe de traitement et la région comme effets fixes et la durée de la période OFF à l'inclusion comme co-variable a été utilisé. <u>Aucune analyse hiérarchisée des critères secondaires avec contrôle de l'inflation du risque alpha n'a été prévue au protocole. Par conséquent les résultats de ces critères sont présentés à titre indicatif.</u>	Pour chaque dose d'opicapone, la supériorité a été évaluée par rapport au placebo sur la population FAS avec un test bilatéral. Afin de démontrer l'efficacité de l'opicapone, au moins une des hypothèses nulles H01 ou H02 (chaque dose d'opicapone versus placebo) devait être rejetée. Une méthode d'ajustement de Dunnett a été utilisée afin de maintenir le risque α bilatéral à 0,05 pour la comparaison entre chaque dose d'opicapone et le placebo. Un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) ajustée sur le groupe de traitement et la région comme effets fixes et la durée de la période OFF à l'inclusion comme co-variable a été utilisé pour l'analyse principale. <u>Une analyse hiérarchisée de 5 critères secondaires avec contrôle de l'inflation du risque alpha a été prévue au protocole (cf. ci-dessus « Critères secondaires de jugement »).</u> Les taux de patients répondeurs pour la réduction de la phase OFF et l'augmentation de la phase ON à la fin de la période de traitement en double aveugle ont été comparés par un test de Cochran-Mantel-Haenszel avec les régions

	comme strate. Pour les autres critères secondaires de variation des scores par rapport à l'inclusion, le même modèle ANCOVA a été utilisé que pour l'analyse principale. Pour supporter l'analyse principale, des analyses de sensibilité ont été prévues au protocole : - l'entacapone et le placebo ont été comparé afin d'évaluer la sensibilité du test de l'étude - analyses ANCOVA avec différentes combinaison pour les facteurs à effets fixes et pour les co-variables <u>Amendement</u> : un amendement français du 12/01/2011 suite à une demande de l'ANSM a inclus un comité de surveillance et de suivi de la tolérance et la réalisation d'un ECG à chaque visite.	Pour supporter l'analyse principale, des analyses de sensibilité ont été prévues au protocole : - analyse sur la population per protocole - analyses ANCOVA avec différentes combinaison pour les facteurs à effets fixes et pour les co-variables
	La méthode d'imputation des données manquantes a été la méthode Last Observation Carried Forward (LOCF). Une analyse de sensibilité avec la méthode MMRM (mixed model for repeated measurements) a également été réalisée. <u>Populations d'analyse</u> : - Full Analysis Set (FAS) : correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et présentant au moins une mesure post-inclusion de la période OFF - Per protocole (PP) : correspond à l'ensemble des patients de la population FAS sans aucune déviation majeure au protocole.	

8.1.2 Résultats de l'étude BIPARK I

► Exposition au traitement

Au total, 600 patients ont été randomisés parmi lesquels 121 dans le groupe placebo, 122 dans le groupe entacapone, 122 dans le groupe opicapone 5 mg, 119 dans le groupe opicapone 25 mg et 116 dans le groupe opicapone 50 mg.

Le pourcentage de patients ayant complété la phase de traitement en double-aveugle a été respectivement de 91 % dans le groupe placebo, 88 % dans le groupe entacapone et de 90 à 92 % dans les groupes opicapone selon la dose.

Les causes principales d'arrêt du traitement ont été :

- les événements indésirables : 6,6 % dans le groupe placebo, 6,6 % dans le groupe entacapone et respectivement 5,7 %, 6,7 % et 3,4 % dans les groupes opicapone 5, 25 et 50 mg
- et les retraits de consentements : 3,3 %, 4,9 % et 2,5 %, 3,4 % et 3,4 % respectivement.

► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient homogènes à l'inclusion. L'âge moyen a été de 64 ans (min-max : 34-82) et environ deux tiers des patients (70 %) avaient moins de 70 ans. La majorité des patients (58 %) étaient des hommes.

L'ancienneté du diagnostic de maladie de parkinson a été d'environ 7 ans et le délai depuis le début des fluctuations motrices a été de 2,2 ans.

La durée moyenne de la période OFF en valeur absolue à l'inclusion était comprise entre 6,2 et 6,9 heures selon le groupe. Entre 42 % et 47 % des patients présentaient des dyskinésies à l'inclusion (allant de 0,88 à 1,1 heure). Les scores moyens de Hoehn et Yahr étaient compris entre 2,3 et 2,4 dans tous les groupes de traitement correspondant à un stade de la maladie avec atteinte bilatérale légère avec rétablissement lors du test de la poussée.

En termes de traitement antiparkinsoniens, le délai moyen depuis le début du traitement par L-DOPA était compris entre 5,3 et 5,9 ans et la dose moyenne journalière était comprise entre 642 et 695 mg/jour.

La majorité des patients recevaient également des agonistes dopaminergiques (58 à 73 % selon les groupes) et environ un quart des patients recevaient des IMAO (17 à 23 %) ou de l'amantadine (18 à 25 %).

Les caractéristiques de la maladie et les traitements antiparkinsoniens sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques de la maladie et traitements anti-parkinsoniens des patients inclus dans l'étude BIPARK I (population FAS)

	placebo	entacapone	opicapone		
	n=120	n=120	5 mg n=119	25 mg n=116	50 mg n=115
Caractéristiques de la maladie					
Incidence des dyskinésies	50 (41,7%)	51 (42,5%)	56 (47,1%)	49 (42,2%)	51 (44,3%)
Période OFF					
Durée (valeur absolue, heures)	6,2 (1,78)	6,5 (2,17)	6,7 (2,14)	6,9 (2,20)	6,2 (1,78)
% du temps total éveillé	38,2 (10,84)	40,2 (12,89)	40,9 (12,25)	42,2 (12,94)	38,7 (10,45)
Période ON totale					
Durée (valeur absolue, heures)	10,0 (2,01)	9,6 (2,15)	9,7 (2,28)	9,4 (2,26)	9,9 (2,05)
% du temps total éveillé	61,8 (10,84)	59,8 (12,89)	59,1 (12,25)	57,8 (12,94)	61,3 (10,45)
Période ON avec des dyskinésies non gênantes					
Durée (valeur absolue, heures)	1,1 (1,76)	1,1 (1,66)	1,1 (1,95)	0,9 (1,82)	1,0 (1,91)
% du temps total éveillé	6,8	6,8	6,8	5,3	6,2
Période ON avec des dyskinésies gênantes					
Durée (valeur absolue, heures)	0,4 (1,10)	0,3 (0,92)	0,4 (1,18)	0,3 (0,79)	0,3 (0,98)
% du temps total éveillé	2,5 (6,72)	1,9 (6,52)	2,5 (6,99)	1,6 (4,86)	1,9 (5,91)
H&Y modifiée (ON) (Moyenne, ET)	2,4 (0,51)	2,3 (0,55)	2,4 (0,42)	2,4 (0,52)	2,4 (0,52)
Traitements antiparkinsoniens à l'inclusion					
IDDC associé à la L-DOPA, n (%)					
- carbidopa	66 (55,0)	64 (53,3)	55 (46,2)	59 (50,9)	61 (53,0)
- bensérázide	66 (55,0)	61 (50,8)	73 (61,3)	62 (53,4)	59 (51,3)
- carbidopa et bensérázide	12 (10,0)	5 (4,2)	9 (7,6)	5 (4,3)	5 (4,3)
Formulations de L-DOPA, n (%)					
- à libération immédiate	114 (95,0)	116 (96,7)	111 (93,3)	110 (94,8)	112 (97,4)
- à libération prolongée (LP)	44 (36,7)	34 (28,3)	44 (37,0)	36 (31,0)	34 (29,6)
- à libération immédiate et LP	38 (31,7)	30 (25,0)	36 (30,3)	30 (25,9)	31 (27,0)
Autres traitements					
- agonistes dopaminergiques	88 (73,3)	84 (70,0)	69 (58,0)	78 (67,2)	79 (68,7)
- IMAO	23 (19,2)	28 (23,3)	20 (16,8)	24 (20,7)	25 (21,7)
- anticholinergiques	7 (5,8)	6 (5,0)	3 (2,5)	8 (6,9)	8 (7,0)
- amantadine	28 (23,3)	29 (24,2)	21 (17,6)	29 (25,0)	26 (22,6)

ET : écart-type

► Critère de jugement principal

Les résultats présentés sont ceux du groupe traité à la dose d'opicapone 50 mg/jour correspondant à l'AMM d'ONGENTYS.

La supériorité de l'opicapone 50 mg par rapport au placebo a été démontrée sur la réduction de la durée de la période OFF entre l'inclusion et à 14-15 semaines sur la population FAS avec une différence de $-60,8 \pm 18,5$ minutes, $IC_{95\%}$: $[-97,2 ; -24,4]$ (p ajusté $=0,0015 <$ au seuil unilatéral de 0,025) (cf. tableau 2). La supériorité ayant été démontrée par rapport au placebo, l'analyse de la non-infériorité par rapport à l'entacapone a été réalisée.

La non-infériorité de l'opicapone 50 mg par rapport à l'entacapone a été également démontrée sur la population per protocole avec une différence de $-26,2 \pm 19,1$ minutes, $IC_{95\%}$: $[-63,8 ; 11,4]$ (p ajusté $=0,005$) avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à la marge de non infériorité de 30 minutes. L'analyse de la non-infériorité en population FAS retrouve des résultats similaires ($-20,5 \pm 18,5$ minutes, $IC_{95\%}$ $[-56,9, 15,8]$, $p=0,0033$) (cf. tableau 2).

Tableau 2. Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal dans l'étude BIPARK I - population FAS et per protocole

Variation de la durée de la période OFF (minutes)	Population FAS			Population per protocole		
	opicapone 50 mg (n=115)	placebo (n=120)	entacapone (n=120)	opicapone 50 mg (n=106)	placebo (n=112)	entacapone (n=104)
Variation moyenne entre l'inclusion et la semaine 14-15 (ET) ^a	-116,8 (13,9)	-56,0 (13,4)	-96,3 (13,4)	-115,6 (14,3)	-56,2 (13,6)	-89,4 (14,3)
Différence moyenne vs placebo (ET)	-60,8 (18,5)	-	-40,3 (18,3)	-59,4 (18,8)	-	-
[IC _{95%}]	[-97,2 ; -24,4]	-	[-76,2 ; -4,3]	[-96,3 ; -22,5]	-	-
p	0,0015*	-	0,014	0,0008	-	-
Différence moyenne vs entacapone (ET)	-20,5 (18,5)	-	-	- 26,2 (19,1)	-	-
[IC _{95%}]	[-56,9 ; 15,8]	-	-	[-63,8 ; 11,4]	-	-
p	0,0033	-	-	0,0051*	-	-

^a : variation moyenne calculée selon le modèle ANCOVA ajustée sur le groupe de traitement et la région comme effets fixes et la durée de la période OFF à l'inclusion comme co-variable

* p unilatéral ajusté selon la procédure graphique de comparaison multiple (modèle Bretz)

ET : écart-type, IC95% : intervalle de confiance à 95 %

Concernant les analyses de sensibilité :

- la variation de la durée de la période OFF a été statistiquement significative dans le groupe entacapone par rapport au placebo dans la population FAS (cf. tableau 2)
- les autres analyses (modèles ANCOVA différents, analyse MMRM) ont suggéré des résultats similaires à ceux de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaire

En absence de hiérarchisation des critères, les principaux résultats sont présentés à titre indicatif :

- taux de répondeurs pour la réduction de la durée de la période OFF : 69,6 % dans le groupe opicapone 50 mg, 47,5 % dans le groupe placebo et 58,3 % dans le groupe entacapone
- taux de répondeurs pour l'augmentation de la durée de la période ON : 65,2 % dans le groupe opicapone 50 mg, 45,8 % dans le groupe placebo et 57,5 % dans le groupe entacapone

► Période d'extension en ouvert sous opicapone (5, 25 ou 50 mg/j)

Au total, 495 patients ont été inclus dans la période d'extension de traitement en ouvert parmi lesquels 87 % (n=432/495) ont complété la période. Les causes principales d'arrêt du traitement ont été : les événements indésirables (6,1 %) et le retrait du consentement (5,9 %).

La durée moyenne de traitement était de 341,7 jours (min-max : 3-420) et la dose moyenne d'opicapone était de 34,4 mg.

La réduction de la durée moyenne de la période OFF durant la période en ouvert sur la population FAS a été de $-33,8 \pm 140,23$ minutes correspondant à une réduction totale de $-126,9 \pm 149,13$ minutes par rapport à l'inclusion.

L'augmentation de la durée moyenne de la période ON durant la période en ouvert sur la population FAS a été de $+ 28,1 \pm 140,13$ minutes correspondant à une augmentation totale de $+ 119,7 \pm 151,27$ minutes par rapport à l'inclusion.

8.1.3 Résultats de l'étude BIPARK II

► Exposition au traitement

Au total, 427 patients ont été randomisés parmi lesquels 144 dans le groupe placebo, 129 dans le groupe opicapone 25 mg et 154 dans le groupe opicapone 50 mg.

Le pourcentage de patients ayant complété la phase de traitement en double-aveugle a été respectivement de 90 % dans le groupe placebo, 92 % dans le groupe opicapone 25 mg et 83 % dans le groupe opicapone 50 mg.

Les causes principales d'arrêt du traitement ont été :

- les événements indésirables : 6,3 % dans le groupe placebo, 3,9 % dans le groupe opicapone 25 mg et 11 % dans le groupe opicapone 50 mg

- et les retraits de consentements : 0,7 %, 2,3 % et 1,3 % respectivement.

► Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients à l'inclusion a été de 62 à 66 ans et la majorité des patients (65 à 79 %) avaient moins de 70 ans. Les pourcentages d'hommes et de patients d'origine caucasienne étaient respectivement moins élevés dans le groupe placebo que dans les groupes opicapone : respectivement 53 % versus 61 à 66 % et 66 % versus 72 à 78 %.

L'ancienneté du diagnostic de maladie de parkinson a été de 7,7 à 8,5 ans et le délai depuis le début des fluctuations motrices a été de 3,0 à 3,2 ans.

La durée moyenne de la période OFF en valeur absolue à l'inclusion était comprise entre 6,1 et 6,3 heures selon le groupe. Entre 52 et 54 % des patients présentaient des dyskinésies à l'inclusion (allant de 0,53 à 0,58 heure). Les scores moyens de Hoehn et Yahr étaient compris entre 2,3 et 2,4 correspondant à un stade de la maladie avec atteinte bilatérale légère avec rétablissement lors du test de la poussée.

En termes de traitement antiparkinsoniens, le délai moyen depuis le début du traitement par L-DOPA était compris entre 6,8 et 7,2 ans et la dose moyenne journalière était comprise entre 700,3 et 805,6 mg/jour.

La majorité des patients recevaient également des agonistes dopaminergiques (66 à 73 % selon les groupes) et environ un quart des patients recevaient des IMAO (18 à 22 %) ou de l'amantadine (19 à 23 %).

Les caractéristiques de la maladie et les traitements antiparkinsoniens sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques de la maladie et traitements anti-parkinsoniens des patients inclus dans l'étude BIPARK II (population FAS)

	placebo n=135	opicapone	
		25 mg n=125	50 mg n=147
Caractéristiques de la maladie			
Groupe d'âge			
<70 ans	107 (79,3%)	96 (76,8%)	96 (65,3%)
≥70 ans	28 (20,7%)	29 (23,2%)	51 (34,7%)
Sexe			
Masculin	71 (52,6%)	82 (65,6%)	89 (60,5%)
Féminin	64 (47,4%)	43 (34,4%)	58 (39,5%)
Origine			
Caucasien	89 (65,9%)	90 (72,0%)	115 (78,2%)
Asiatique	42 (31,1%)	29 (23,2%)	31 (21,1%)
Autres	3 (2,2%)	6 (4,8%)	1 (0,7%)
Délai depuis le diagnostic de MP (années)	7,73 (3,685)	8,54 (4,417)	8,20 (4,543)
Délai depuis le début des fluctuations motrices (années)	3,02 (2,338)*	3,22 (2,752)*	3,21 (3,255)*
Incidence des dyskinésies	65 (52,0%)	80 (54,4%)	72 (53,3%)
Phase OFF			
Durée (valeur absolue, heures)	6,12 (2,32)	6,21 (2,24)	6,32 (2,22)
% du temps total éveillé	37,5 (13,82)	38,8 (13,24)	38,9 (12,81)
Période ON totale sans dyskinésies ou avec des dyskinésies non gênantes			
Durée (valeur absolue, heures)	9,61 (2,40)	9,20 (2,32)	9,37 (2,22)
% du temps total éveillé	59,0 (14,48)	57,4 (12,91)	57,9 (12,99)
Période ON avec des dyskinésies gênantes			
Durée (valeur absolue, heures)	0,57 (1,40)	0,58 (1,25)	0,53 (1,21)
% du temps total éveillé	3,5 (8,69)	3,8 (8,53)	3,2 (7,14)
Modified H&Y (ON) (Moyenne, ET)	2,4 (0,61)	2,3 (0,67)	2,4 (0,53)
Traitements antiparkinsoniens à l'inclusion			
IDDC associé à la L-DOPA, n (%)			
- carbidopa	83 (61,5%)	87 (69,6%)	91 (61,9%)

- benserazide	60 (44,4%)	43 (34,4%)	65 (44,2%)
- carbidopa et benserazide	9 (6,7%)	5 (4,0%)	9 (6,1%)
Formulations de L-DOPA, n (%)			
- à libération immédiate	126 (93,3%)	118 (94,4%)	141 (95,9%)
- à libération prolongée	29 (21,5%)	26 (20,8%)	27 (18,4%)
- à libération immédiate et LP	21 (15,6%)	19 (15,2%)	21 (14,3%)
Autres traitements			
- agonistes dopaminergiques	98 (72,6%)	83 (66,4%)	102 (69,4%)
- IMAO	26 (19,3%)	23 (18,4%)	32 (21,8%)
- amantadine	29 (21,5%)	29 (23,2%)	28 (19,0%)
- anticholinergiques	13 (9,6%)	20 (16,0%)	14 (9,5%)
- ICOMT	1 (0,7%)	1 (0,8%)	0

ET : écart-type

► Critère de jugement principal

Les résultats présentés sont ceux du groupe traité à la dose d'opicapone 50 mg/jour correspondant à l'AMM d'ONGENTYS.

La supériorité de l'opicapone 50 mg par rapport au placebo a été démontrée sur la réduction de la durée de la période OFF entre l'inclusion et à 14-15 semaines sur la population FAS avec une différence de $-54,31 \pm 18,9$ minutes, $IC_{95\%}$: $[-96,2 ; -12,4]$ (p ajusté $=0,0081 <$ seuil de significativité de 0,05) (cf. tableau 4).

Tableau 4. Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal dans l'étude BIPARK II - population FAS - analyse LOCF

Variation de la durée de la période OFF (minutes)	placebo n=125	Opicapone 50 mg n=135
Moyenne (ET)	- 64,5 (155,35)	- 124,0 (178,23)
Analyse ANCOVA		
Moyenne (ES)	- 64,46 (14,35)	- 118,77 (13,81)
Différence vs Placebo (ES)	-	- 54,31 (18,86)
$IC_{95\%}$	-	[- 96,18 ; - 12,44]
p ajusté	-	0,0081

ET : écart-type, ES : erreur standard, $IC_{95\%}$: intervalle de confiance à 95 %

Analyse statistique basée sur un modèle ANCOVA avec le groupe de traitement et pays regroupés par région comme facteurs et la durée des phases OFF à la baseline comme co-variable. Un ajustement de Dunnett a été utilisé pour la comparaison de chaque groupe dose d'opicapone par rapport au placebo

Les analyses de sensibilité ont rapportés des résultats similaires à ceux de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaire hiérarchisés

Compte-tenu de la significativité sur l'analyse principale, l'analyse hiérarchisée a été poursuivie sur les critères de jugement secondaire d'efficacité. L'opicapone 50 mg a été supérieure au placebo sur les taux de répondeurs pour la durée des phases OFF et pour la durée des phases ON mais en revanche aucune différence significative n'a été observée sur la variation du score UPDRS III (cf. tableau 5). L'analyse a par conséquent été interrompue.

Tableau 5. Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaire dans l'étude BIPARK II – population FAS - analyse LOCF

	placebo n=135	opicapone 50 mg n=147
Taux de répondeurs pour la durée des phases OFF		
n (%)	68 (50,4)	97 (66,0)
Odds Ratio [IC _{95%}]	-	1,91 [1,17 ; 3,09]
p	-	0,0088
Taux de répondeurs pour la durée des phases ON		
n (%)	61 (45,2)	91 (61,9)
Odds Ratio [IC _{95%}]	-	1,97 [1,21 ; 3,20]
p	-	0,0061
Variation du score UPDRS III (phase ON)		
Analyse ANCOVA		
Moyenne (ES)	-2,12	-1,95
Différence vs Placebo (ES)	-	0,16
IC _{95%}	-	[-1,21, 1,54]
p	-	NS

ET : écart-type, ES : erreur standard, IC_{95%} : intervalle de confiance à 95 %

► Période d'extension en ouvert sous opicapone (25 ou 50 mg/j)

Au total, 367 patients ont été inclus dans la période d'extension de traitement en ouvert parmi lesquels 78 % (n=286/367) ont complété la période. Les causes principales d'arrêt du traitement ont été : les événements indésirables (8,7 %), l'arrêt de l'étude par le sponsor (3,5 %), le retrait du consentement (2,7%) et le manque d'efficacité (1,4 %).

La durée moyenne de traitement était de 323,4 jours (min-max : 3-421) et la dose moyenne d'opicapone était de 37,58 mg.

La réduction de la durée moyenne de la période OFF durant la période en ouvert a été de -21,8 ± 160,6 minutes correspondant à une réduction totale de -126,3 ± 177,3 minutes par rapport à l'inclusion.

L'augmentation de la durée moyenne de la période ON durant la période en ouvert a été de + 24,9 ± 156,37 minutes correspondant à une augmentation totale de + 127,3 ± 174,09 minutes par rapport à l'inclusion.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée au cours des deux études selon le score PDQ-39, échelle cotée de 0 (très bon état de santé) à 100 (mauvais état de santé), en tant que critère de jugement secondaire sans hiérarchisation prévue au protocole, rendant ce critère exploratoire.

Les scores PDQ-39 observés dans les différents groupes sont ainsi présentés à titre indicatif.

Etude BIPARK-I :

- score PDQ-39 moyen à l'inclusion : 34,1 dans le groupe placebo (n=120), 30,5 dans le groupe entacapone 200 mg/jour (n=119) et 32,0 dans le groupe opicapone 50 mg/jour (n=115)
- score PDQ-39 moyen à 14-15 semaines : 31,1 dans le groupe placebo (n=120), 27,0 dans le groupe entacapone 200 mg/jour (n=118) et 29,3 dans le groupe opicapone 50 mg/jour (n=113)

Les résultats observés ont suggéré une diminution similaire du score PDQ-39 moyen dans les trois groupes (placebo, opicapone 200 mg/jour et opicapone 50 mg/jour) à 14-15 semaines.

Etude BIPARK-II :

- score PDQ-39 moyen à l'inclusion : 30,3 dans le groupe placebo (n=135) et 31,5 dans le groupe opicapone 50 mg/jour (n=147)
- score PDQ-39 moyen à 14-15 semaines : 26,3 dans le groupe placebo (n=132) et 27,3 dans le groupe opicapone 50 mg/jour (n=147)

Les résultats observés ont suggéré une diminution similaire du score PDQ-39 moyen dans le groupe placebo et le groupe opicapone 50 mg/jour à 14-15 semaines.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

Le pourcentage de patients ayant présenté un événement indésirable (EI) a été de 54 à 72 % dans le groupe opicapone 50 mg, 57 % dans le groupe entacapone et 50 à 64 % dans le groupe placebo (cf. tableau 6).

Tableau 6. Résumé des EI rapportés au cours des périodes de traitement en double aveugle (BIPARK I et BIPARK II) – population de tolérance

Evènement indésirable (EI)	BIPARK I					BIPARK II		
	placebo n=121	entacapone n=122	opicapone			placebo n=136	opicapone	
			5 mg n=122	25 mg n=119	50 mg n=115		25 mg n=125	50 mg n=150
EI	60 (49,6)	69 (56,6)	63 (51,6)	65 (54,6)	62 (53,9)	87 (64,0)	87 (69,6)	108 (72,0)
EI lié au traitement	29 (24,0)	41 (33,6)	34 (27,9)	35 (29,4)	37 (32,2)	46 (33,8)	64 (51,2)	76 (50,7)
EI grave	6 (5,0)	8 (6,6)	4 (3,3)	1 (0,8)	4 (3,5)	5 (3,7)	4 (3,2)	9 (6,0)
Décès	0	0	0	0	0	1 (0,7)	0	0
EI entraînant l'arrêt du traitement	8 (6,6)	8 (6,6)	7 (5,7)	8 (6,7)	5 (4,3)	10 (7,4)	5 (4,0)	18 (12,0)

Les EI les plus fréquemment rapportés au cours des périodes en double-aveugle dans les groupes opicapone et entacapone par rapport au placebo ont été les suivants : dyskinésies (15,7 à 24,0 % dans le groupe opicapone 50 mg, 8,2 % dans le groupe entacapone et 4,1 à 8,1 % dans le groupe placebo), constipation (6,1 % à 6,7 %, 4,1 % et 1,5 à 2,5 % respectivement), insomnie (6,1 à 1,3 %, 4,1 % et 1,5 à 2,5 % respectivement) et perte de poids (3,5 à 4 %, 1,6 % et 0 % respectivement) (cf. tableau 7). A noter qu'au cours de l'étude BIPARK-II, il a été également répertorié plus d'EI de type augmentation des CPK (8 % dans le groupe opicapone vs 3,7 % dans le groupe placebo) et infection urinaire (6% versus 1,5 %) (cf. tableau 7).

Les EI les plus fréquents rapportés au cours de la période en ouvert sous opicapone ont été :

- BIPARK I : dyskinésie (14 %), diminution de l'effet du traitement (12 %), maladie de Parkinson (7 %), douleur dorsale (5%) et insomnie (5 %)
- BIPARK-II : dyskinésies (22 %), aggravation de la maladie de Parkinson (17 %), chute (9 %), augmentation des CPK sanguines (7 %), insomnie (6 %), hypotension orthostatique (5 %) et infections urinaire (5 %)

Tableau 7. Principaux EI rapportés au cours de la période de traitement en double aveugle chez au moins 3 % des patients (BIPARK I et BIPARK II) – population de tolérance

EI	BIPARK I					BIPARK II		
	placebo n=121	entacapone n=122	opicapone			placebo n=136	opicapone	
			5mg n=122	25 mg n=119	50 mg n=115		25 mg n=125	50 mg n=150
Dyskinésies	5 (4,1)	10 (8,2)	17 (13,9)	9 (7,6)	18 (15,7)	11 (8,1)	30 (24,0)	36 (24,0)
Constipation	3 (2,5)	5 (4,1)	4 (3,3)	0	7 (6,1)	2 (1,5)	12 (9,6)	10 (6,7)
Insomnie	1 (0,8)	7 (5,7)	2 (1,6)	7 (5,9)	7 (6,1)	3 (2,2)	10 (8,0)	2 (1,3)
Bouche sèche	2 (1,7)	2 (1,6)	2 (1,6)	3 (2,5)	2 (1,7)	1 (0,7)	13 (10,4)	6 (4,0)
Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	0	1 (0,8)	2 (1,6)	2 (1,7)	1 (0,9)	5 (3,7)	5 (4,0)	12 (8,0)
Hypertension	3 (2,5)	2 (1,6)	4 (3,3)	2 (1,7)	2 (1,7)	3 (2,2)	8 (6,4)	6 (4,0)
Vertiges	1 (0,8)	5 (4,1)	2 (1,6)	6 (5,0)	3 (2,6)	2 (1,5)	4 (3,2)	6 (4,0)
Chute	3 (2,5)	5 (4,1)	2 (1,6)	4 (3,4)	1 (0,9)	9 (6,6)	7 (5,6)	7 (4,7)
Nausée	2 (1,7)	8 (6,6)	2 (1,6)	3 (2,5)	3 (2,6)	8 (5,9)	8 (6,4)	5 (3,3)
Céphalée	3 (2,5)	3 (2,5)	1 (0,8)	2 (1,7)	4 (3,5)	9 (6,6)	6 (4,8)	6 (4,0)
Maladie de Parkinson	1 (0,8)	0	1 (0,8)	2 (1,7)	0	7 (5,1)	9 (7,2)	6 (4,0)

Infection urinaire	0	2 (1,6)	2 (1,6)	1 (0,8)	1 (0,9)	2 (1,5)	3 (2,4)	9 (6,0)
Rhinopharyngite	5 (4,1)	2 (1,6)	4 (3,3)	2 (1,7)	1 (0,9)	1 (0,7)	4 (3,2)	4 (2,7)
Arthralgie	2 (1,7)	1 (0,8)	3 (2,5)	0	0	1 (0,7)	5 (4,0)	4 (2,7)
Douleur dorsale	6 (5,0)	1 (0,8)	4 (3,3)	3 (2,5)	0	1 (0,7)	2 (1,6)	3 (2,0)
Douleurs dans les extrémités	2 (1,7)	0	2 (1,6)	0	0	2 (1,5)	6 (4,8)	4 (2,7)
Perte de poids	0	2 (1,6)	1 (0,8)	0	4 (3,5)	0	1 (0,8)	6 (4,0)
Anxiété	4 (3,3)	2 (1,6)	1 (0,8)	2 (1,7)	2 (1,7)	0	3 (2,4)	2 (1,3)
Diarrhée	2 (1,7)	3 (2,5)	0	1 (0,8)	1 (0,9)	3 (2,2)	3 (2,4)	5 (3,3)
Hallucination	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	6 (5,0)	1 (0,9)	0	0	2 (1,3)
Hypotension	0	3 (2,5)	2 (1,6)	2 (1,7)	0	1 (0,7)	0	5 (3,3)
Spasmes musculaires	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	4 (3,4)	1 (0,9)	2 (1,5)	0	3 (2,0)
Rêves anormaux	2 (1,7)	0	0	1 (0,8)	0	1 (0,7)	4 (3,2)	3 (2,0)
Hyperhidrose	4 (3,3)	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,7)	0	2 (1,5)	1 (0,8)	4 (2,7)

Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés au cours des périodes en double-aveugle dans les groupes opicapone et entacapone par rapport au placebo ont été (tableau 8) :

- BIPARK I : dyskinésie, insomnies, vertiges et nausées
- BIPARK-II : dyskinésie, bouche sèche, constipation et augmentation des CPK

Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés au cours de la période en ouvert sous opicapone ont été :

- BIPARK I : dyskinésie (13 %), diminution de l'effet du traitement (4 %) et maladie de Parkinson (4 %)
- BIPARK-II : dyskinésies (20 %), aggravation de la maladie de Parkinson (6 %), augmentation des CPK (5 %) et hypotension orthostatique (5 %)

Tableau 8. EI liés au traitement, rapportés au cours de la période de traitement en double aveugle chez au moins 3 % des patients (BIPARK I et BIPARK II) – population de tolérance

EI liés au traitement	BIPARK I					BIPARK II		
	placebo	entacapone	opicapone			placebo	opicapone	
	n=121	n=122	5mg n=122	25 mg n=119	50 mg n=115	n=136	25 mg n=125	50 mg n=150
Dyskinésie	5 (4,1)	9 (7,4)	16 (13,1)	9 (7,6)	17 (14,8)	11 (8,1)	29 (23,2)	35 (23,3)
Bouche sèche	2 (1,7)	2 (1,6)	2 (1,6)	3 (2,5)	1 (0,9)	1 (0,7)	12 (9,6)	5 (3,3)
Insomnie	0	4 (3,3)	1 (0,8)	4 (3,4)	6 (5,2)	2 (1,5)	5 (4,0)	2 (1,3)
Nausée	2 (1,7)	6 (4,9)	2 (1,6)	3 (2,5)	3 (2,6)	6 (4,4)	6 (4,8)	4 (2,7)
Constipation	0	2 (1,6)	3 (2,5)	0	3 (2,6)	1 (0,7)	4 (3,2)	7 (4,7)
Vertiges	1 (0,8)	4 (3,3)	2 (1,6)	4 (3,4)	2 (1,7)	2 (1,5)	4 (3,2)	3 (2,0)
Augmentation des CPK	0	0	0	1 (0,8)	0	5 (3,7)	5 (4,0)	7 (4,7)
Somnolence	1 (0,8)	0	0	2 (1,7)	1 (0,9)	2 (1,5)	5 (4,0)	3 (2,0)
Hallucinations	1 (0,8)	1 (0,8)	0	6 (5,0)	1 (0,9)	0	0	1 (0,7)
Rêves Anormaux	2 (1,7)	0	0	1 (0,8)	0	1 (0,7)	4 (3,2)	2 (1,3)
Maladie de Parkinson	1 (0,8)	0	1 (0,8)	1 (0,8)	0	6 (4,4)	2 (1,6)	3 (2,0)

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave au cours des périodes en double-aveugle a été de 3,5 à 6 % dans le groupe entacapone 50 mg, 6,6 % dans le groupe entacapone et 3,7 à 5 % dans le groupe placebo. Le seul EI grave rapporté chez plus d'un patient était les dyskinésies (n=2 patients : un traité par opicapone 25 mg dans l'étude BIPARK II et un traité par opicapone 50 mg dans l'étude BIPARK I).

Au cours de la période en ouvert sous opicapone :

- BIPARK I : 9,7 % des patients ont présenté des EI graves parmi lesquels rapportés chez 3 patients : obstruction intestinale, cauda equina syndrome et mélanome malin
- BIPARK II : 11 % des patients ont présenté des EI graves parmi lesquels rapportés chez 2 patient : fièvre, chute, blessure à la tête, douleur dorsale, hémorragie cérébrale et état confusionnel

Les arrêts de traitement pour EI au cours des périodes en double-aveugle ont été de 4,3 à 12 % dans le groupe opicapone 50 mg selon l'étude, 6,6 % dans le groupe entacapone et 6,6 % à 7,4 % dans le groupe placebo. Dans le groupe opicapone 50 mg, les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été les hallucinations (n=2 patients dans l'étude BIPARK I), les dyskinésies (5,3 % des patients du groupe opicapone 50 mg de l'étude BIPARK II contre 0 % dans le groupe placebo), les nausées et les spasmes musculaires (n=2 patients dans l'étude BIPARK II) et les vomissements (n=3 patients dans l'étude BIPARK II). Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement en raison de diarrhée a été respectivement de 0 à 0,8 % (n=1 patient) dans le groupe placebo, 1,6 % (n=2) dans le groupe entacapone et 0 % dans le groupe opicapone 50 mg des deux études.

Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement au cours de la période en ouvert sous opicapone chez plus d'un patient ont été :

- BIPARK I : dyskinésies (n=4 patients)
- BIPARK II : aggravation de la maladie de Parkinson (n=4 patients), dyskinésies, hémorragie cérébrale et hallucinations (n=2 patients).

Au cours des périodes d'extension en ouvert sous opicapone, 11 décès (2,2 %) dans l'étude BIPARK I et 5 décès (1,4 %) dans l'étude BIPARK-II ont été rapportés. Un cas d'hémorragie cérébrale après une lésion cérébrale traumatique suite à une chute a été considéré comme possiblement lié au traitement par l'investigateur. Les autres décès n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

8.3.2 Données issues du RCP

« Les effets indésirables rapportés les plus fréquemment ont été des affections du système nerveux. La dyskinésie a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté en rapport avec le traitement (17,7%).

Les autres EI fréquents ont été les suivants : affections psychiatriques (rêves anormaux, hallucination, hallucination visuelle, insomnie), affections du système nerveux (vertiges, céphalée, somnolence), hypotension orthostatique, affections gastro-intestinales (constipation, sécheresse buccale, vomissement), spasmes musculaires et augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang »

8.3.3 Données issues du PGR (version 3.0 du 15 octobre 2015)

La spécialité ONGENTYS fait l'objet d'un plan de gestion des risques définissant les risques liés à l'utilisation de l'opicapone qui sont :

- Risques identifiés importants : dyskinésies, hallucinations
- Risques potentiels importants : maladie cardiaque ischémique, syndrome malin des neuroleptiques, troubles du contrôle des impulsions et autres troubles du comportement, lésions hépatiques liées au médicament, interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP2C8 (*i.e.* hypoglycémies avec repaglinide)
- Information manquante : utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, utilisation chez la femme enceinte ou allaitante, tolérance à long terme et population très âgée

08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription du laboratoire repose sur deux études de phase III randomisées en double-aveugle ayant évalué la supériorité de l'opicapone par rapport au placebo (études BIPARK I et BIPARK II) ainsi que la non-infériorité par rapport à l'entacapone (uniquement pour l'étude BIPARK I) chez des patients adultes atteints de maladie de Parkinson idiopathique traités par l'association lévodopa (L-DOPA) + inhibiteur de DOPA décarboxylase (IDCC) et ayant des fluctuations motrices de dose.

L'étude BIPARK I a évalué trois doses d'opicapone (5, 25 et 50 mg) versus placebo et entacapone (ratio 1 : 1 : 1 : 1) tandis que l'étude BIPARK II a évalué deux doses d'opicapone (25 et 50 mg) versus placebo (ratio 1 : 1 : 1). Les patients ont été randomisés dans les différents groupes pour une période de traitement en double-aveugle de 14 à 15 semaines puis ont été inclus dans une période d'extension en ouvert d'un an sous opicapone.

L'étude BIPARK I a inclus 600 patients. L'âge moyen a été de 64 ans et environ deux tiers des patients avaient moins de 70 ans correspondant à des patients relativement jeunes au regard des données de prévalence de la maladie. Le délai depuis le début des fluctuations motrices sous L-DOPA a été de 2,2 ans. La durée moyenne de la période OFF à l'inclusion était comprise entre 6,2 et 6,9 heures et 42 à 47 % des patients présentaient des dyskinésies. Les scores moyens de Hoehn et Yahr étaient compris entre 2,3 et 2,4 correspondant à un stade de la maladie avec atteinte bilatérale légère avec rétablissement lors du test de la poussée. La dose moyenne journalière de L-DOPA était comprise entre 642 et 695 mg/jour. La majorité des patients recevaient également des agonistes dopaminergiques (58 à 73 % selon les groupes) et environ un quart recevaient des IMAO (17 à 23 %) ou de l'amantadine (18 à 25 %).

L'étude BIPARK II a inclus 427 patients. L'âge moyen des patients à l'inclusion a été de 62 à 66 ans et la majorité des patients (65 à 79 %) avaient moins de 70 ans. Les pourcentages d'hommes et de patients d'origine caucasienne étaient respectivement moins élevés dans le groupe placebo que dans les groupes opicapone : respectivement 53 % versus 61 à 66 % et 66 % versus 72 à 78 %. Le délai depuis le début des fluctuations motrices a été de 3,0 à 3,2 ans. La durée moyenne de la période OFF en valeur absolue à l'inclusion était comprise entre 6,1 et 6,3 heures et la moitié des patients (52 à 54 %) présentaient des dyskinésies à l'inclusion. Les scores moyens de Hoehn et Yahr étaient compris entre 2,3 et 2,4 correspondant à un stade de la maladie avec atteinte bilatérale légère avec rétablissement lors du test de la poussée. La dose moyenne journalière de L-DOPA était comprise entre 700,3 et 805,6 mg/jour. La majorité des patients recevaient également des agonistes dopaminergiques (66 à 73 % selon les groupes) et environ un quart recevaient des IMAO (18 à 22 %) ou de l'amantadine (19 à 23 %).

La supériorité de l'opicapone 50 mg par rapport au placebo a été démontrée au cours des deux études sur la réduction de la durée de la période OFF entre l'inclusion et à 14-15 semaines (critère de jugement principal) :

- BIPARK I : $-60,8 \pm 18,5$ minutes, $IC_{95\%}$: $[-97,2 ; -24,4]$ (p unilatéral = $0,0015 < 0,025$)
- BIPARK II : $-54,31 \pm 18,9$ minutes, $IC_{95\%}$: $[-96,2 ; -12,4]$ (p bilatéral = $0,0081 < 0,05$).

A noter que le critère de jugement principal a été évalué à l'aide de carnets journaliers renseignés par le patient avec l'aide d'un aidant (famille ou professionnel de soin) pouvant induire des biais dans l'interprétation des symptômes et dans l'interprétation de l'effet réel du traitement.

La non-infériorité de l'opicapone 50 mg par rapport à l'entacapone a été également démontrée sur la population per protocole au cours de l'étude BIPARK I avec une différence de $-26,2 \pm 19,1$ minutes, $IC_{95\%}$: $[-63,8 ; 11,4]$ (p ajusté = $0,005$) avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à la marge de non infériorité de 30 minutes. L'analyse de la non-infériorité en population FAS retrouve des résultats similaires ($-20,5 \pm 18,5$ minutes, $IC_{95\%}$ $[-56,9, 15,8]$, $p=0,0033$).

L'opicapone 50 mg a été également supérieure au placebo sur les taux de répondeurs pour la durée des phases OFF (50,4 % vs 66 %, OR = 1,91 [1,17 ; 3,09] $p=0,0088$) et pour la durée des phases ON (45,2 % vs 61,9 %, OR = 1,97 [1,21 ; 3,20] $p=0,0061$) au cours de l'étude BIPARK II. Les données de qualité de vie ont suggéré une diminution similaire des scores PDQ-39 moyen entre les différents groupes de traitement.

En termes de tolérance, le pourcentage de patients ayant présenté un événement indésirable (EI) a été similaire entre les groupes au cours des études :

- BIPARK I : 54 % dans le groupe opicapone 50 mg, 57 % dans le groupe entacapone et 50 % dans le groupe placebo
- BIPARK II : 72 % dans le groupe opicapone 50 mg et 64 % dans le groupe placebo.

Les principaux EI rapportés ont été les dyskinésies (16 % dans le groupe opicapone 50 mg versus 8 % dans le groupe entacapone de l'étude BIPARK-I), la constipation (6 % versus 4 %) et les insomnies (6 % dans ces deux groupes). Des augmentations des CPK sanguines ont également été rapportées plus fréquemment dans le groupe opicapone 50 mg que dans le groupe placebo (8

% versus 4 %) de l'étude BIPARK II. Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été de fréquences similaires entre les groupes opicapone 50 mg et entacapone de l'étude BIPARK I (4,3 % et 6,6 % respectivement) avec comme principaux EI dans le groupe opicapone : les hallucinations, les dyskinésies, les nausées et spasmes musculaires et les vomissements. Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement en raison de diarrhée a été de 1,6 % (n=2) dans le groupe entacapone et 0 % dans le groupe opicapone 50 mg. Au cours des périodes d'extension en ouvert sous opicapone, 16 décès ont été rapportés au total dans les deux études. Un cas de décès par hémorragie cérébrale après une lésion cérébrale traumatique suite à une chute a été considéré comme possiblement lié au traitement par l'investigateur.

Compte-tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact d'ONGENTYS sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie des patients atteints de maladie de Parkinson.

De même, l'impact sur l'organisation des soins n'a pas été démontré. Une possible amélioration de l'observance au regard de la prise journalière unique de l'opicapone par rapport à l'entacapone libre peut être suggérée, néanmoins aucune démonstration robuste de l'évaluation de ce critère n'a été réalisée. La Commission rappelle néanmoins l'existence d'une association fixe à base d'entacapone qui présente également un avantage en termes de commodité d'emploi par rapport à ces molécules en associations libres LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE (STALEVO et génériques).

En conséquence, ONGENTYS n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

08.5 Programme d'études

Selon le laboratoire, aucune nouvelle étude n'est en cours ou à venir.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,15}

La stratégie initiale de prise en charge de la maladie est fonction de la présence ou non de symptômes parkinsoniens avec gêne fonctionnelle, avec l'instauration d'un traitement uniquement en présence de gêne. En cas de gêne minime, les traitements seront considérés selon le symptôme prédominant et l'âge parmi les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO B), les agonistes dopaminergiques par voie orale ou transdermique, l'amantadine et les anticholinergiques. En cas de retentissement fonctionnel, les agonistes dopaminergiques seront privilégiés chez les patients de moins de 65 ans tandis que la L-Dopa sera privilégiée chez le sujet âgé.

Après une période de stabilisation de durée plus ou moins longue, la situation clinique s'aggrave du fait de la survenue de complications motrices liées au traitement dopaminergique (fluctuations motrices, effets on/off, dyskinésies) et de l'apparition ou de l'aggravation de signes propres à la maladie non dopa-dépendants. Une réévaluation de la prescription médicale et des médicaments associés susceptibles d'aggraver les complications motrices et non motrices doit être réalisée avec si besoin par la suite une optimisation de la dopathérapie pour tendre vers une stimulation dopaminergique continue (fractionnement de la dose quotidienne, adaptation des horaires de prise, changement de galénique, modifications alimentaires)

Il peut ainsi par la suite être envisagé l'ajout de traitement à la L-Dopa avec :

En 1ère intention :

- les agonistes dopaminergiques en administration orale ou transdermique :
 - o non dérivés de l'ergot de seigle en première intention : ropinirole, pramipexole, rotigotine (dispositif transdermique).

¹⁵ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Guideline - Parkinson's disease in adults – 2017.

- o agonistes dérivés de l'ergot de seigle qui demandent une surveillance cardiaque annuelle par échocardiographie (risque de survenue de valvulopathies) : bromocriptine, lisuride,
- les ICOMT avec :
 - o l'entacapone, qui a l'intérêt d'augmenter significativement la durée des épisodes ON et peut souvent permettre de réduire les doses de L-dopa ;
 - o le tolcapone, si l'entacapone est insuffisamment efficace ou mal tolérée (le traitement par tolcapone ne doit pas excéder 3 semaines en cas d'inefficacité, en raison de sa toxicité, notamment hépatique et un dosage régulier des ASAT-ALAT est nécessaire)
- les IMAOB.

Il est également possible d'envisager une association de ces différentes molécules.

En seconde intention :

- les anticholinergiques à visée antitremorique uniquement, chez les patients sans détérioration cognitive uniquement
- l'amantadine, parfois efficace dans les dyskinésies et les fluctuations.
- l'apomorphine en injections sous cutanées discontinues, indiquée dans le traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie au cours de la maladie de Parkinson (phénomène on-off).

Dans les situations de recours, les traitements invasifs tels que la stimulation cérébrale profonde, l'apomorphine en perfusions sous-cutanées continues ou l'administration entérale de lévodopa-carbidopa peuvent être envisagées chez certains patients.

Place dans la stratégie thérapeutique de ONGENTYS : ONGENTYS en association aux préparations à base de lévodopa/inhibiteurs de la DOPA décarboxylase (IDDC) est un traitement de deuxième intention après la réévaluation de la prescription médicale et l'optimisation de la dopathérapie, chez les adultes souffrant de la maladie de Parkinson et présentant des fluctuations motrices de fin de dose, non stabilisés sous association lévodopa/IDDC.

La Commission souligne les modalités d'administration facilitées de l'opicapone, en une prise journalière unique, par rapport à la prise itérative d'entacapone libre, sans toutefois de démonstration d'une amélioration de l'observance des patients.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative avec atteinte multi systémique caractérisée par des symptômes d'apparition insidieuse et d'évolution intermittente. Elle évolue vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

► ONGENTYS est un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'ONGENTYS est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. section « 06. Comparateurs cliniquement pertinents »).

► Il s'agit d'un médicament de 2^{ème} intention utilisé en association au traitement par lévodopa/inhibiteur de la DOPA décarboxylase, après réévaluation de la prescription médicale et l'optimisation de la dopathérapie, chez les adultes souffrant de la maladie de Parkinson et présentant des fluctuations motrices de fin de dose, non stabilisés sous association lévodopa/IDDC.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
 - sa prévalence,
 - le besoin médical partiellement couvert,
 - la supériorité démontrée versus placebo et la non-infériorité démontrée versus entacapone sur la variation en valeur absolue de la durée journalière moyenne totale de la période OFF,
 - des données limitées en termes de qualité de vie,
 - l'absence de données d'impact sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...) et sur une possible amélioration de l'observance au regard de la prise journalière unique par rapport à l'entacapone libre,
- ONGENTYS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ONGENTYS est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité d'opicapone versus entacapone en termes d'efficacité sur la variation en valeur absolue de la durée journalière moyenne totale de la période OFF à 14-15 semaines,

- de l'absence de donnée robuste permettant de conclure à une meilleure tolérance de l'opicapone par rapport à l'entacapone, notamment en termes de tolérance digestive,

la Commission considère que ONGENTYS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'entacapone comme traitement en association aux préparations à base de lévodopa/d'inhibiteurs de la DOPA décarboxylase chez les patients

adultes souffrant de la maladie de Parkinson et présentant des fluctuations motrices de fin de dose, non stabilisés sous ces associations.

010.3 Population cible

La population cible de la spécialité ONGENTYS est représentée par les patients adultes ayant une maladie de Parkinson idiopathique à un stade intermédiaire ou avancé, traités à une dose stable de lévodopa seule ou en association, et fluctuants.

Selon les données de Santé Publique France, la maladie de Parkinson affecterait environ 160 000 personnes en France en 2015¹⁶.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant de déterminer la population de patients atteints de fluctuations motrices sous L-dopa seule ou en association. D'après avis d'expert, ce taux serait d'environ 60%¹⁷.

Estimation

Au total, la population cible de ONGENTYS serait d'environ 96 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁶ Moisan F, Kab S, Moutengou E et al. Fréquence de la maladie de Parkinson en France. Données nationales et régionales 2010-2015. Saint-Maurice : Santé publique France, 2018. 69 p

¹⁷ Avis de la Commission du 7 octobre 2015 – XADAGO. Site HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14371_XADAGO_PIC_INS_Avis2_CT14371.pdf [accédé le 10/12/2018]