

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 octobre 2015

XADAGO 50 mg, comprimés pelliculés

B/30 (CIP : 34009 300 133 7 3)

B/90 (CIP : 34009 550 046 8 4)

XADAGO 100 mg, comprimés pelliculés

B/30 (CIP : 34009 300 134 0 3)

B/90 (CIP : 34009 550 047 07)

Laboratoire ZAMBON

DCI	safinamide
Code ATC (2014)	N04BD (Inhibiteurs de la monoamine oxydase type B)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Xadago est indiqué en association à une dose stable de Lévodopa (L-dopa) 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. »

SMR	Ainsi, 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 service médical rendu par XADAGO 50 et 100 mg en association à une dose stable de lévodopa seule ou en association avec d'autres médicaments antiparkinsoniens chez des patients adultes atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique fluctuants à un stade intermédiaire ou avancé de la maladie est <u>modéré</u>.
ASMR	Au vu des données disponibles et en l'absence de donnée comparative versus comparateurs actifs, XADAGO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (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.
Place dans la stratégie thérapeutique	XADAGO représente une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des patients ayant une maladie de Parkinson intermédiaire à avancée et présentant des fluctuations motrices sous dose stable de L-dopa seule ou en association (notamment avec les agonistes dopaminergiques et ICOMT). L'ajout de XADAGO n'est pas recommandé chez les patients présentant des dyskinésies sévères invalidantes ou diphasiques et/ou des fluctuations imprévisibles ou variables en raison de l'exclusion de ces patients des essais cliniques.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	24 février 2015 (procédure centralisée) Plan de gestion des risques incluant 3 études : - étude de suivi de prescriptions - étude d'interaction médicamenteuse avec un substrat de la BCRP - étude d'identification des amidases spécifiques impliquées dans le métabolisme du safinamide
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2014 N N04 N04B N04BD	Système nerveux Antiparkinsoniens Dopaminergiques Inhibiteurs de la monoamine oxydase type B
--------------------	-----------------------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités XADAGO 50 et 100 mg sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux (conditionnement en B/30) et agréés à l'usage des collectivités (conditionnements en B/30 et en B/90) 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 (L-dopa) utilisée seule ou en association avec d'autres traitements de la maladie.

Le principe actif de XADAGO est le safinamide, un inhibiteur hautement sélectif et réversible de la monoamine oxydase B (MAOB), qui agit en augmentant les niveaux extracellulaires de dopamine dans le striatum. Le safinamide est associé à l'inhibition du glutamate par le biais d'une modulation des canaux sodiques voltage dépendants et dans une moindre mesure des canaux calciques.

XADAGO a également été étudié en tant que traitement adjuvant d'agonistes dopaminergiques chez des patients atteints d'une maladie de Parkinson à un stade précoce sans fluctuation dans 2 études randomisées contrôlées versus placebo et l'AMM dans cette indication n'a pas été demandée par le laboratoire.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Xadago est indiqué en association à une dose stable de Lévodopa (L-dopa) 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. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

Le traitement par Xadago doit être démarré à la dose de 50 mg par jour. Cette dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 100 mg/jour selon la réponse clinique individuelle. Si une dose est oubliée la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle le jour suivant.

Personnes âgées

Aucune modification de la posologie n'est requise pour les patients âgés.

L'expérience de l'utilisation du safinamide chez des patients âgés de plus de 75 ans est limitée.

Insuffisance hépatique

L'utilisation de Xadago chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Aucune modification de la posologie n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. La dose la plus faible de 50 mg/jour est recommandée pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Si l'insuffisance hépatique évolue d'une intensité modérée à sévère, le traitement par Xadago doit être arrêté (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est requise pour les patients atteints d'une insuffisance rénale. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La maladie de Parkinson affecte environ 150 000 personnes en France et sa prévalence est de 2 % après 65 ans¹.

Cette maladie chronique est la deuxième cause d'affection neuro-dégénérative après la maladie d'Alzheimer et la seconde cause de handicap moteur d'origine neurologique chez le sujet âgé après les accidents vasculaires cérébraux. La cause exacte de la maladie de Parkinson n'est pas connue.

Les troubles moteurs de la maladie de Parkinson (akinésie, rigidité et tremblement) sont la conséquence de la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte, principal noyau modulateur des ganglions de la base (ou noyaux gris centraux).

Le traitement initial repose sur la lévodopa (L-dopa) qui vise à substituer la dopamine manquante et permet un contrôle de la symptomatologie. Cependant, après une période de stabilisation plus ou moins longue, la L-dopa induit des complications motrices dopa-induites affectant sévèrement la qualité de vie des patients et qui sont de deux types :

- les fluctuations motrices (réapparition de la symptomatologie parkinsonienne au cours du nycthémère). Elles sont annoncées par l'apparition d'une akinésie du réveil et d'une akinésie de fin de dose ; elles deviennent ensuite plus soudaines, plus intenses et imprévisibles (phénomènes on/off).
- et les dyskinésies correspondant à des mouvements anormaux involontaires.

On estime qu'après 9 ans de traitement par L-dopa, environ 90 % des patients parkinsoniens développent des complications motrices².

Devant les complications motrices liées au traitement dopaminergique, il convient de rechercher les médicaments associés susceptibles d'aggraver les complications motrices et non motrices (neuroleptiques, automédication excessive en L-dopa,...), puis d'optimiser la dopathérapie pour tendre vers une stimulation dopaminergique continue.

¹ HAS-Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson (juin 2014)

² Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature, Mov Disord. 2001 May;16(3):448-58.

La prise en charge thérapeutique de ces complications peut aussi motiver l'association d'un ou plusieurs autres médicaments à la L-dopa avec en première intention :

- les agonistes dopaminergiques en administration orale ou transdermique : ropinirole, piribédil pramipexole, rotigotine (dispositif transdermique).
- les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (ICOMT) : l'entacapone, et le tolcapone, si l'entacapone est insuffisamment efficace ou mal tolérée.
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAOB) : sélégiline et rasagiline. Il s'agit d'inhibiteurs sélectifs et irréversibles de la MAO-B.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments antiparkinsoniens indiqués dans le traitement des fluctuations motrices chez les patients ayant une maladie de Parkinson à un stade intermédiaire ou avancé et déjà traités par L-dopa seule ou associée. Il s'agit des agonistes dopaminergiques, des ICOMT et des IMAOB. Les anticholinergiques ne sont pas retenus dans la mesure où ils constituent un traitement de 2ème intention qui doit être réservé aux patients sans détérioration cognitive.

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date du dernier avis (motif)	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
COMTAN (entacapone) <i>Novartis Pharma</i>	Non (ICOMT)	L'entacapone est 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.	18 juillet 2012 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
TASMAR (tolcapone) <i>Meda Pharma</i>	Non (ICOMT)	Tasmar est 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 catéchol-O-méthyltransférase COMT (voir rubrique 5.1). 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	2 février 2011 (Renouvellement d'inscription)	Faible	-	Oui
SIFROL (pramipexole) <i>Boehringer Ingelheim</i>	Non (Agoniste dopaminergique)	SIFROL est 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,	20 mai 2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	V obtenu lors de la primoinscription (16 décembre 2009)	Oui

		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 »)				
REQUIP (ropinirole) <i>GlaxoSmithKline</i>	Non (Agoniste dopaminergique)	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 mai 2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	IV obtenu lors d'une réévaluation de l'ASMR (18 mars 2009)	Oui
NEUPRO (rotigotine) <i>UCB Pharma</i>	Non (Agoniste dopaminergique)	NEUPRO est 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 juin 2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	V obtenu lors de la primoinscription (31 janvier 2007)	Oui
TRIVASTAL (piribédil) <i>Servier</i>	Non (Agoniste dopaminergique)	Traitement de la maladie de Parkinson : · soit en association avec la dopathérapie d'emblée ou secondairement en particulier dans les formes tremblantes. [...]	6 février 2013 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
PARLODEL (bromocriptine) <i>Meda Pharma</i>	Non (Agoniste dopaminergique)	[...] Maladie de Parkinson Traitement de première intention en monothérapie. Traitement de première intention associé à la lévodopa (dans ce deuxième cas, afin de diminuer la dose de chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux).	29 mai 2013 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui

		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, - inefficacité d'emblée de la dopathérapie. Le passage de la lévodopa à la bromocriptine doit toujours s'effectuer progressivement, avec réduction des doses de lévodopa				
AZILECT (mésilate de rasagiline) <i>Lundbeck</i>	Oui (IMAOB)	Traitement de la maladie de Parkinson idiopathique [...] en association (avec la lévodopa) chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose.	1 octobre 2008 (primo-inscription)	Important	V	Oui
OTRASEL (chlorhydrate de sélégiline) <i>Teva Pharma</i>	Oui (IMAOB)	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 «on-off», ou des dyskinésies. [...]	20 juin 2012 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
DEPRENYL (chlorhydrate de sélégiline) <i>HRA Pharma</i>	Oui (IMAOB)	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.	21 septembre 2011 (Renouvellement d'inscription)	Important		Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

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

XADAGO est un traitement adjuvant à la Lévodopa (L-dopa) utilisée en monothérapie ou en association à d'autres médicaments antiparkinsoniens. Dans la mesure où XADAGO ne peut être associé aux autres IMAOB (cf RCP), les comparateurs les plus pertinents sont les IMAOB à savoir la sélégiline (DEPRENYL, OTRASEL) et la rasagiline (AZILECT).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

XADAGO est en cours d'évaluation en Allemagne et ne bénéficie pas de prise en charge à l'étranger à ce jour d'après les données du laboratoire.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de XADAGO (safinamide), comme traitement adjuvant de la L-dopa utilisée seule ou en association avec d'autres traitements, dans la maladie de Parkinson à un stade intermédiaire ou avancé chez des patients adultes ayant des fluctuations motrices, repose sur :

- une étude de phase III (étude SETTLE), randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de safinamide 50 et 100 mg/j chez 549 patients traités pendant 24 semaines ;
- une étude de phase III (étude 016) randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo ayant évalué l'efficacité et la tolérance de safinamide 50 à 100 mg/j chez 669 patients traités pendant 24 semaines ;
- une étude d'extension de l'étude 016 (étude 018) en double aveugle jusqu'à 24 mois, soit 18 mois supplémentaires.

XADAGO (safinamide) 50 et 100 mg/j a également été étudié en tant que traitement adjuvant d'agonistes dopaminergiques chez des patients atteints d'une maladie de Parkinson à un stade précoce sans fluctuation dans 2 études randomisées contrôlées versus placebo (étude 015 et étude MOTION). Ces études n'ont pas mis en évidence de différence d'efficacité entre les groupes safinamide 50 et 100 mg/j et le groupe placebo en termes de variation du score UPDRS-III après 24 semaines de traitement. L'AMM dans cette indication n'a pas été demandée par le laboratoire.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de phase III (016)

	Etude 016
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de 2 doses de safinamide (50 et 100 mg /jour) par rapport au placebo, comme traitement adjuvant de la maladie de Parkinson idiopathique avec fluctuations motrices chez des patients recevant une dose stable de L-dopa.
Date et lieux de l'étude	Etude conduite du 13 juin 2007 au 28 octobre 2008 dans 52 centres : 35 en Inde, 7 en Italie et 10 en Roumanie.
Population étudiée	Patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique avec fluctuations motrices et traités par L-dopa seule ou en association.
Principaux critères d'inclusion	- femme ou homme âgé de 30 à 80 ans. Les femmes incluses devaient soit être ménopausées depuis au moins 12 mois, soit être stériles (traitement chirurgical/hystérectomie) - patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique depuis plus de 5 ans ; le diagnostic était basé sur les antécédents médicaux et l'examen neurologique Les patients ayant une maladie de Parkinson depuis au moins 3 ans et qui présentaient tous les autres critères d'inclusion pouvaient être inclus
	- patients traités par L-dopa à dose stable (4 à 10 doses par jour) seule ou en

	association - patients ayant une maladie de Parkinson de stade I à IV de Hoehn et Yahr³ durant la phase OFF - patients ayant des fluctuations motrices d'une durée > 1,5 heures/jour au cours de la phase OFF, - patients ayant la capacité de maintenir avec précision un journal de bord
Principaux critères de non inclusion	- femmes en âge et en capacité de procréer - patients ayant une maladie de Parkinson à un stade avancé et présentant des dyskinésies sévères invalidantes de pic de dose ou biphasique ainsi que des fluctuations motrices imprévisibles ou largement oscillantes, ou les deux.
Déroulement de l'étude	Cette étude comprenait : • une période d'évaluation et d'optimisation du traitement par L-dopa de 10 jours • une période de stabilisation du traitement par L-dopa de 28 jours • une période de traitement de 24 semaines A la fin de la période de traitement de 24 semaines, les patients pouvaient être inclus dans une étude d'extension de 18 mois supplémentaires (étude 018).
Groupes de traitement	Randomisation selon un ratio 1:1:1 : • Groupe 1 : safinamide 100 mg/jour • Groupe 2 : safinamide 50 mg/jour • Groupe placebo
Critère de jugement principal	Comparaison au placebo en termes de : Augmentation du temps moyen journalier passé en phase ON sans dyskinésie ou avec dyskinésies non gênantes après 24 semaines de traitement par rapport à valeur initiale, tel que rapporté dans les journaux de bord des patients. Les journaux de bord étaient tenus par le patient ou le personnel soignant 18 heures chaque jour, avec enregistrement toutes les 30 min des phases suivantes : - phases ON, - phases ON avec dyskinésie mineure, - phases ON avec dyskinésie gênante, - phases OFF, - phases d'endormissement. Une phase « OFF » a été définie comme un manque de mobilité, la présence de bradykinésie, ou d'akinésie. La phase « ON » a été définie comme une période satisfaisante pour le patient qu'il ait ou pas des dyskinésies.
Parmi les critères de jugement secondaires	Comparaison au placebo en termes de différence à S24 par rapport à la valeur initiale sur les critères suivants : - temps moyen journalier passé en phase OFF - score UPDRS III⁴ en phase ON - score Clinical Global Impression-Change (CGI-C) - score de l'échelle de dyskinésie (Dyskinesia Rating Scale; DRS) durant le temps ON - score UPDRS II⁵ durant la phase ON [...] - Qualité de vie (PDQ-39)⁶

³ 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 degré de la maladie de Parkinson idiopathique (0=normal, 5=grabataire)

⁴ L'UPDRS est une échelle multidimensionnelle qui comporte 6 sections utilisables séparément. La section III permet un examen moteur en période ON ou OFF grâce à 14 items (parole, expression faciale, tremblement de repos, tremblement d'action ou posturale des mains, rigidité, tapotement des doigts, mouvement des mains, marionnettes, agilité de la jambe, se lever d'une chaise, posture, stabilité posturale, démarche, bradykinésie et hypokinésie.). Le score total est sur 108 (score le plus sévère).

⁵ L'UPRDS est une échelle multidimensionnelle qui comporte 6 sections utilisables séparément. La section II permet un examen des activités de la vie quotidienne grâce à 13 items.

⁶ Echelle de qualité de vie qui prend en compte 8 dimensions (mobilité, activité de la vie quotidienne, bien être affectif, gêne psychologique, soutien social, troubles cognitifs, communication, gêne physique) au

Calcul du nombre de sujets nécessaires	Hypothèse d'une augmentation du temps moyen journalier passé en phase ON sans dyskinésie ou avec dyskinésies non gênantes de +0,78 heures. Cette augmentation a été estimée d'après les données de l'étude PRESTO qui avait comparé l'efficacité de rasagiline, un autre IMAOB, à celle du placebo chez des patients parkinsoniens ayant des fluctuations motrices sous lévodopa associée dans la majorité des cas à d'autres antiparkinsoniens. Le nombre total de patients à inclure était de 660, représentant 220 patients par groupe pour une puissance de l'étude de 87 % et un risque α de 5 %.
Analyse statistique	Le critère principal a été analysé par un modèle linéaire à effet mixte. Les effets fixes pour les changements entre le point d'évaluation et la valeur à l'inclusion ont été le traitement, le centre, les visites et l'interaction traitement-visite ; la variable a été le temps passé en phase ON à l'inclusion. La méthode « LOCF » a été utilisée pour l'imputation des données manquantes. Les critères de jugement secondaires ont été analysés selon une procédure séquentielle hiérarchique. Toutes les comparaisons étaient d'abord réalisées entre le groupe 100 mg et le placebo puis, si une différence significative était mise en évidence ($p < 0,05$), la comparaison était faite entre le groupe 50 mg et le placebo. Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population en intention de traiter (ITT) définie par l'ensemble des patients randomisés. La population retenue par l'EMA pour les analyses d'efficacité et la présentation des résultats dans le RCP est la population en « m-ITT » définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et présentant au moins une évaluation sur le cahier de bord en sus de celle faite à l'inclusion.

Résultats

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 669 patients a été randomisé dans les 3 groupes suivants (population d'analyse) :

- groupe safinamide 50 mg/j : 223 patients
- groupe safinamide 100 mg/j : 224 patients
- groupe placebo : 222 patients

La population en m-ITT (population retenue par l'EMA) était de 640 patients : 212 dans le groupe placebo, 212 le groupe safinamide 50 mg et 216 dans le groupe safinamide 100 mg.

Un total de 594 patients (88,8 %) a terminé l'étude 016 : 202 (90,6 %) dans le groupe safinamide 50 mg, 195 (87,1 %) dans le groupe safinamide 100 mg, et 197 (88,7 %) dans le groupe placebo. Les causes les plus fréquentes des arrêts de traitement ont été la survenue d'événements indésirables ($n=34$, 5,4 %) et le retrait de consentement ($n=18$, 2,7 %).

Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les différents groupes à l'inclusion.

Les patients inclus dans ces études étaient âgés en moyenne de 59,4 à 60,1 ans, majoritairement des hommes (entre 70,4 % et 72,8 %) avec une surreprésentation de la population asiatique (80 %). La maladie de Parkinson était diagnostiquée depuis 8 ans en moyenne (entre 7,9 et 8,4).

Le score de Hoehn et Yarh3 était de 2,8 en moyenne, témoignant d'une maladie de Parkinson handicapante avec atteinte bilatérale.

Le score UPRDS III en phase ON était compris entre 27,3 et 28,6 correspondant à une maladie de Parkinson installée ; le score DRS était compris entre 3,4 et 3,9. Enfin, le temps passé en phase ON sans dyskinésie gênante était compris entre 9,30 et 9,6 heures par jour et le temps passé en phase OFF de 5,2 à 5,3 heures.

Concernant les traitements de la maladie de Parkinson :

travers de 39 items. Le score final s'échelonne entre 0 (très bon état de santé) et 100 (mauvais état de santé).

- tous les patients étaient traités par L-dopa à une dose moyenne comprise entre 572 mg et 623 mg ;
- 57,1 % à 63,7 % des patients étaient traités par agonistes dopaminergiques (ropinirole, pramipexole) ;
- environ 1/3 des patients étaient traités par anticholinergique (trihexyphenidyle) ;
- 23,3 % à 25,2 % étaient traités par ICOMT (entacapone) ;
- 13 % à 15,3 % recevaient de l'amantadine.

Critère de jugement principal

Après 24 semaines de traitement et par rapport à la valeur à l'inclusion, l'augmentation du temps moyen journalier passé en phase ON sans dyskinésie ou avec dyskinésies non gênantes a été de 0,72 heures dans le groupe placebo, 1,23 heures dans le groupe safinamide 50 mg, et de 1,28 heures dans le groupe safinamide 100 mg (méthode moindre carrée).

La différence moyenne observée versus placebo a été statistiquement significative dans les 2 groupes de traitement : +0,51 heures (IC_{95%} [0,07 ; 0,94], p=0,023) avec safinamide 50 mg et de +0,55 heures (IC_{95%} [0,12 ; 0,99], p=0,013) avec safinamide 100 mg (méthode moindre carrée).

Sur la population en « m-ITT » (n=640), les résultats ont été similaires avec une différence moyenne observée versus placebo de +0,5 heures (IC_{95%} [0,1 ; 0,9], p=0,0054) avec safinamide 50 mg et +0,7 heures (IC_{95%} [0,3 ; 1], p=0,0002) avec safinamide 100 mg.

Des analyses exploratoires menées sur population en « m-ITT » ont montré une amélioration du temps ON sans dyskinésie uniquement dans le groupe safinamide 100 mg (+0,7 heures, p=0,003). S'agissant du temps passé en phase ON avec dyskinésie gênante, aucune différence n'a été observée avec safinamide 50 et 100 mg par rapport au placebo.

Critères de jugement secondaires (différence à S24 par rapport à la valeur initiale, sur la population en m-ITT retenue par EMA)

- **la diminution du temps journalier moyen passé en phase OFF** a été de -0,8 heures dans le groupe placebo, de -1,4 heures dans le groupe safinamide 50 mg et de -1,5 heures dans le groupe safinamide 100 mg, soit une différence versus placebo de -0,6 heures (IC_{95%} [-0,9 ; -0,3], p=0,0002) avec safinamide 50 mg et de -0,7 heures (IC_{95%} [-1,0 ; -0,4], p<0,0001) avec safinamide 100 mg (méthode moindre carrée).
- **l'amélioration moyenne du score UPDRS III en phase ON** (fonction motrice) par rapport au placebo a été de -1,6 points (IC_{95%} [-3,0 ; -0,2], p=0,020) avec safinamide 50 mg et de -2,3 points (IC_{95%} [-3,7 ; -0,9], p=0,020) avec safinamide 100 mg (méthode moindre carrée).
- **l'amélioration moyenne du score de l'échelle de dyskinésie (DRS) en phase ON** n'a pas été statistiquement différente dans les groupes safinamide 50 et 100 mg par rapport au placebo.
- **la diminution du score PDQ-39**, traduisant l'amélioration de la qualité de vie par rapport au placebo a été de -4,6 points dans le groupe safinamide 50 mg (NS) et de -16,5 points dans le groupe safinamide 100 mg (p=0,03) sur une échelle qui varie de 0 à 100 (population en ITT). Conformément à la méthodologie, ce résultat est exploratoire dans la mesure où le critère secondaire DRS n'est pas significatif et que les critères de jugement secondaires ont été analysés selon une procédure séquentielle hiérarchique.

Etude d'extension 018 (jusqu'à 24 mois soit 18 mois supplémentaires)

Cette étude de suivi en double aveugle avait pour objectifs d'évaluer la tolérance et le maintien de l'efficacité de safinamide 50 et 100 mg chez les patients traités lors de la précédente étude clinique (016) et poursuivant le traitement selon les mêmes modalités (safinamide 50 ou 100 mg, ou placebo, en traitement adjuvant à la L-dopa seule ou en association).

Parmi les 594 patients ayant terminé l'étude 016 (88,8 %), 544 ont été inclus dans l'étude 018 et 440 patients ont terminé cette phase d'extension.

Le critère de jugement principal était la différence moyenne du score de l'échelle de dyskinésie DRS en phase ON entre l'inclusion dans l'étude 016 et la fin de l'étude 018.

A l'inclusion dans l'étude 016, les scores DRS moyens étaient de 3,4 dans le groupe placebo (n=222), 3,9 dans le groupe safinamide 50 mg (n=223) et de 3,7 dans le groupe safinamide 100 mg (n=224).

Après 24 mois de traitement, la variation des scores DRS était de +0,32 dans le groupe placebo, -0,19 dans le groupe safinamide 50 mg et -0,28 dans le groupe safinamide 100 mg, soit une réduction de 31% et 27% respectivement.

La différence moyenne observée versus placebo n'a pas été statistiquement significative : -0,51 (IC_{95%} [-1,32 ; 0,29], NS) avec safinamide 50 mg et -0,59 (IC_{95%} [-1,40 ; 0,21], NS) avec safinamide 100 mg (méthode moindre carrée).

8.1.2 Etude de phase III SETTLE

	Etude SETTLE
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de safinamide 50 à 100 mg /jour par rapport au placebo, comme traitement adjuvant de la maladie de Parkinson idiopathique avec fluctuations motrices chez des patients recevant une dose stable de L-dopa.
Date et lieux de l'étude	Etude conduite du 5 mars 2009 au 23 février 2012 dans 126 centres répartis dans 21 pays dont principalement : 28 centres américains, 14 centres en Allemagne, 9 en Inde, 8 en Hongrie, 7 en Slovaquie, 6 en Belgique, 6 en Israël, 6 en Espagne et 6 en France.
Population étudiée	Patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique avec fluctuations motrices et traités par L-dopa seule ou en association.
Principaux critères d'inclusion	- femme ou homme âgé de 30 à 80 ans. Les femmes incluses devaient soit être ménopausées depuis au moins 24 mois, soit être stériles (traitement chirurgicale/hystérectomie), soit recevoir une méthode contraceptive efficace - patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique depuis au moins 3 ans ; le diagnostic était basé sur les antécédents médicaux et l'examen neurologique - patients ayant une maladie de Parkinson de stade I à IV de Hoehn et Yahr3 durant la phase OFF - patients traités par L-dopa à dose stable (3 à 10 doses par jour) seule ou en association - patients ayant des fluctuations motrices d'une durée > 1,5 heures/jour au cours de la phase OFF - patients ayant la capacité de maintenir avec précision un journal de bord de 18 heures par jour
Principaux critères de non inclusion	patients ayant une maladie de Parkinson à un stade avancé et présentant des dyskinésies sévères invalidantes de pic de dose ou biphasique ainsi que des fluctuations motrices imprévisibles ou largement oscillantes, ou les deux.
Déroulement de l'étude	Cette étude comprenait : • une période d'évaluation et d'optimisation du traitement par L-dopa de 10 jours • une période de stabilisation du traitement par L-dopa de 4 semaines • une période de traitement de 24 semaines
Groupes de traitement	Randomisation selon un ratio 1:1 • Groupe safinamide 50 à 100 mg/jour • Groupe placebo Le traitement par safinamide était démarré à la dose de 50 mg/jour pendant 14 jours puis les patients étaient systématiquement traités à la dose de 100 mg ; des réductions de dose à 50 mg/jour étaient possibles en cas de survenue d'événements indésirables.
Critère de jugement principal	Comparaison au placebo en termes de : Différence du temps moyen journalier passé en phase ON sans dyskinésie ou avec dyskinésies mineures après 24 semaines de traitement par rapport à valeur initiale, tel que rapporté dans les journaux de bord des patients.

	Les journaux de bord étaient tenus par le patient ou le personnel soignant 18 heures chaque jour, avec enregistrement toutes les 30 min des phases suivantes : - phases ON sans dyskinésie, - phases ON sans dyskinésie gênante, - phases ON avec dyskinésie gênante, - phases OFF, - phases d'endormissement. La phase « OFF » a été définie comme un manque de mobilité, la présence de bradykinésie, ou akinésie. La phase « ON » a été définie comme une période satisfaisante pour le patient qu'il ait ou pas des dyskinésies.
Parmi les critères de jugement secondaires	Comparaison au placebo en termes de différence à S24 par rapport à la valeur initiale sur les critères suivants : - temps moyen journalier passé en phase OFF - score UPDRS III4 en phase ON - score UPDRS II5 en phase ON - pourcentage de patients avec une amélioration du score Clinical Global Impression-Change (CGI-C) - qualité de vie (PDQ-39)6
Calcul du nombre de sujet nécessaire	Hypothèse d'une augmentation du temps moyen journalier passé en phase ON sans dyskinésie ou avec dyskinésies non gênantes de +0,75 heures. Cette augmentation a été estimée d'après les données de l'étude PRESTO qui avait comparé l'efficacité de rasagiline, un autre IMAOB à celle du placebo chez des Parkinsoniens ayant des fluctuations motrices sous lévodopa associée dans la majorité des cas à d'autres antiparkinsoniens. Le nombre total de patients à inclure était de 540, représentant 270 patients par groupe pour une puissance de l'étude de 87 %, un risque α de 5 %.
Analyse statistique	Le critère principal a été analysé par un modèle de covariance (ANCOVA). La méthode « LOCF » a été utilisée pour l'imputation des données manquantes. Les critères de jugement secondaires ont été analysés selon une procédure séquentielle hiérarchique. Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population en intention de traiter (ITT) définie par l'ensemble des patients randomisés. La population retenue par l'EMA pour les analyses d'efficacité et la présentation des résultats dans le RCP est la population en « m-ITT » définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et présentant au moins une évaluation sur le cahier de bord en sus de celle faite à l'inclusion.

Résultats

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 549 patients a été randomisé dans les 2 groupes suivants (population d'analyse) :

- groupe safinamide 50 à 100 mg/j : 274 patients
- groupe placebo : 275 patients

La population en m-ITT (population retenue par l'EMA) était de 543 patients : 270 dans le groupe placebo et 273 dans le groupe safinamide.

Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes à l'inclusion.

Les patients inclus dans ces études étaient âgés en moyenne de 61,7 et 62,1 ans, majoritairement des hommes (entre 59,3 % et 62,4 %).

La maladie de Parkinson était diagnostiquée depuis 9 ans en moyenne. Le score de Hoehn et Yarh était de 2,5 en moyenne, témoignant d'une maladie de Parkinson handicapante. Le score UPDRS III en phase ON était compris entre 22,3 et 23. Enfin, le temps passé en phase ON sans dyskinésie gênante était en moyenne de 9,1 heures à 9,30 heures par jour et le temps passé en phase OFF de 5,3 à 5,4 heures.

Concernant les traitements de la maladie de Parkinson :

- tous les patients étaient traités par L-dopa à une dose moyenne comprise entre 761 mg et 792 mg ;
- 73,1 % à 75,5 % des patients étaient traités par agonistes dopaminergiques (ropinirole, pramipexole) ;
- environ 20 % des patients étaient traités par anticholinergique (trihexyphenidyle) ;
- 13,1 % à 17,2 % étaient traités par ICOMT (entacapone) ;
- 30 % recevaient de l'amantadine.

Données descriptives

La dose journalière moyenne de safinamide reçue a été de 90,09 mg (min-max : 48,2 à 98,0 mg).

Critère de jugement principal

Après 24 semaines de traitement et par rapport à l'inclusion, l'augmentation du temps moyen journalier passé en phase ON sans dyskinésie ou avec dyskinésies mineures a été de 1,52 heures dans le groupe safinamide et de 0,56 heures dans le groupe placebo (méthode moindre carrée).

La différence moyenne observée versus placebo a été statistiquement significative : +0,96 heures (IC_{95%} [0,56 ; 1,37], $p < 0,001$) (méthode moindre carrée).

Sur la population en m-ITT (n= 543), les résultats ont été similaires avec une différence moyenne observée versus placebo de +0,9 heures (IC_{95%} [0,6 ; 1,2], $p < 0,0001$).

Des analyses exploratoires menées sur population en m-ITT ont montré une amélioration du temps ON sans dyskinésie dans le groupe safinamide par rapport au placebo (+0,9 heures, $p < 0,001$). Une augmentation non statistiquement significative du temps ON avec dyskinésie gênante a été observée dans le groupe safinamide par rapport au groupe placebo (+0,1 heures, NS).

Critères de jugement secondaires (différence à S24 par rapport à la valeur initiale, sur la population m-ITT retenue par EMA)

- **la diminution du temps journalier moyen passé en phase OFF** a été de -1,5 heures avec safinamide et de -0,5 heures avec le placebo, soit une différence statistiquement significative de -1 heure (IC_{95%} [-1,3 ; -0,7], $p < 0,001$) (méthode moindre carrée), pour un temps à l'inclusion de 5,3 et 5,4 heures.
- **l'amélioration du score UPDRS III en phase ON** (fonction motrice) a été de -2,6 dans le groupe placebo et de -3,5 dans le groupe safinamide, soit une différence statistiquement significative de -0,9 points (IC_{95%} [-1,8 ; 0], $p=0,05$) avec safinamide par rapport au placebo (méthode moindre carrée), pour un score dont le total est sur 108.
- **la variation du score UPDRS II en phase ON** (activité quotidienne) n'a pas été statistiquement différente entre le groupe safinamide et le groupe placebo (-0,4, NS).
- **la diminution du score PDQ-39**, traduisant une amélioration de la qualité de vie, a été de -2,41 dans le groupe safinamide par rapport au placebo ($p=0,006$) sur une échelle qui varie de 0 à 100. Conformément à la méthodologie, ce résultat est exploratoire dans la mesure où le critère secondaire UPDRS II n'est pas significatif, et que les critères de jugement secondaires ont été analysés selon une procédure séquentielle hiérarchique.

8.1.3 Comparaisons indirectes

En l'absence d'étude comparative, le laboratoire a réalisé des comparaisons naïves de bras actifs : XADAGO versus un autre IMAOB ayant l'AMM dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique en monothérapie ou en association chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose : la rasagiline (AZILECT).

Ces comparaisons « naïves » ne seront pas détaillées dans le présent avis en raison de leur caractère méthodologiquement non recevable (notamment perte du caractère contrôlé introduisant un biais de confusion, perte du bénéfice de la randomisation introduisant un biais de sélection).

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Le profil de tolérance de XADAGO associé à la L-dopa a été évalué en prenant en compte toutes les données cliniques disponibles, y compris celles ne relevant pas de l'indication revendiquée. Au total, la population de tolérance compte environ 2500 patients ayant reçu XADAGO 50 à 100 mg/j notamment : 795 patients atteints d'une maladie de Parkinson à un stade précoce sans fluctuations (indications n'ayant pas AMM) et 721 patients fluctuants à un stade intermédiaire ou avancé de la maladie.

La durée moyenne d'exposition au safinamide a été de 55,7 semaines à 59 semaines selon les patients.

La fréquence de survenue des événements indésirables graves a été similaire entre les groupes safinamide (50 à 100mg) et le groupe placebo : fréquence comprise entre 6,6 % et 14 % pour les groupes safinamide versus 5 à 11,5 % dans le groupe placebo.

Dans la population de l'AMM traités par safinamide 50 à 100 mg/j (n=721), 3,7 % des patients ont arrêté le traitement suite à la survenue d'un événement indésirable versus 2,4 % des patients traités par placebo ; il s'agissait principalement de dyskinésies (1,1 % versus 0,2 %).

Les principaux événements indésirables observés ont été (cf tableau 1) :

- les dyskinésies (31,3 % à 20,7 % avec safinamide versus 12,9 % avec le placebo), il s'agissait principalement de dyskinésie légères à modérées ;
- les troubles psychiatriques (19,8 % à 15,9 % avec safinamide versus 15,3 % avec le placebo) ;
- les troubles gastro-intestinaux notamment la constipation (8,2 % à 6,1 % avec safinamide versus 5,0 % avec le placebo) ;
- les troubles cardiovasculaires avec HTA (8,2 % à 4,8 % avec safinamide versus 3,8 % avec le placebo).

Tableau 1 : Principaux événements indésirables (%) survenus sous safinamide 50 à 100mg et placebo dans l'indication de l'AMM

Evénements indésirables (%)	Maladie de Parkinson à un stade intermédiaire ou avancé et avec fluctuations		
	Safinamide (mg/j)		Placebo
	50 mg	100 mg	
Nombre de patients (n)	243	478	497
Troubles du système nerveux avec notamment	59,7 %	42,3 %	37,8 %
Dyskinésies	31,3 %	20,7 %	12,9 %
Maux de tête	8,6 %	6,7 %	6,2 %
Troubles du système gastro intestinal avec notamment	26,7%	26,4%	21,5%
Nausées	4,1 %	6,5 %	4,8%
Constipation	8,2 %	6,1 %	5,0 %
Diarrhée	4,1 %	2,5 %	2,4 %
Troubles de la peau et tissus mous	11,5 %	11,5 %	9,9 %
Atteintes oculaires	27,2 %	15,9 %	18,5 %
Troubles psychiatriques	19,8 %	15,9 %	15,3 %
Insomnie	8,6 %	5,2 %	4,0 %
Troubles vasculaires	12,3 %	9,0 %	8,2 %
Hypertension artérielle	8,2 %	4,8 %	3,8 %
Hypotension artérielle	2,5 %	0,6 %	1,6 %
Troubles cardiaques	4,9 %	4,2 %	4,4 %

Un total de 25 décès est survenu au cours des études 016/018 : 8 dans le groupe placebo, 5 dans le groupe safinamide 50 mg/j et 12 dans le groupe safinamide 100 mg, et aucun n'a été attribué au XADAGO.

S'agissant des événements indésirables d'intérêts particuliers, le risque de dégénérescence rétinienne observée chez le rat, n'a pas été retrouvé dans les études cliniques menées chez l'homme. Des cataractes ont été observées chez 6,3 à 14 % des patients.

8.2.2 Données issues du RCP

Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) sont :

- les affections du système nerveux avec : dyskinésies, somnolences, étourdissements, maux de tête ;
- les insomnies ;
- les affections oculaires dont cataracte ;
- les hypotensions orthostatiques ;
- les nausées.

Le RCP de XADAGO précise que la dyskinésie est l'effet indésirable qui a été le plus fréquemment rapporté. La dyskinésie se manifestait précocement au cours du traitement, elle a entraîné l'interruption du traitement chez très peu de patients (environ 1,5 %), et n'a nécessité une diminution de la dose chez aucun des patients.

08.3 Résumé & discussion

Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de safinamide 50 et 100 mg repose sur 2 études randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo : l'étude 016 (n = 669) et l'étude SETTLE (n = 549).

Les patients inclus avaient des caractéristiques similaires et une maladie de Parkinson (MP), d'un stade intermédiaire à avancé, évoluant depuis 8 à 9 ans en moyenne avec un score moyen de Hoehn et Yahr de 2,8 dans l'étude 016 et de 2,5 dans l'étude SETTLE, témoignant d'une maladie handicapante. Les patients étaient âgés en moyenne de 59,4 ans à 62,1 ans selon les études.

A l'inclusion dans les 2 études, le temps moyen passé :

- en phase ON sans dyskinésie ou avec dyskinésies non gênantes était compris entre 9,1 à 9,6 heures ;
- en phase OFF était compris entre 5,2 à 5,4 heures.

La population incluse dans l'étude 016 était très majoritairement asiatique (80 %).

Tous les patients présentaient des fluctuations motrices sous L-dopa (dosage de 600 à 800 mg selon l'étude) en monothérapie ou en association notamment avec des agonistes dopaminergiques chez 60 % des patients de l'étude 016 et 75 % des patients de l'étude SETTLE. Les patients ont reçu une dose de safinamide 50 mg/j ou 100 mg/j (étude 016), ou une dose allant de 50 à 100 mg/j (étude SETTLE) durant 24 semaines.

Le critère de jugement principal était identique dans les 2 études, il s'agissait de l'augmentation moyenne du temps quotidien en phase ON sans dyskinésie ou avec dyskinésies non gênantes à 24 semaines et par rapport à valeur initiale, versus placebo, tel que rapporté dans les journaux de bord des patients.

Les résultats des 2 études ont montré la supériorité de safinamide par rapport au placebo avec des augmentations du temps journalier en phase ON sans dyskinésie ou avec dyskinésies non gênantes de : +0,5 heures (IC_{95%} [0,1 ; 0,9], p=0,0054) avec safinamide 50 mg et +0,7 heures (IC_{95%} [0,3 ; 1], p=0,0002) avec safinamide 100 mg [étude 016] et de +0,9 heures (IC_{95%} [0,6 ; 1,2], p < 0,001) avec safinamide 50 à 100 mg [étude SETTLE].

Des analyses exploratoires ont montré une amélioration du temps ON sans dyskinésie dans le groupe safinamide par rapport au placebo allant de +0,7 à +0,9 heures selon l'étude (p < 0,001)

A titre indicatif, une augmentation non statistiquement significative du temps ON avec dyskinésie gênante a été observée dans l'étude SETTLE (+0,1 heures) mais non retrouvée dans l'étude 016/18.

S'agissant des critères de jugement secondaires, la supériorité de safinamide versus placebo a également été observée après 24 semaines sur :

- la diminution du temps moyen journalier passé en phase OFF, qui a été de -0,6 à -0,7 heures avec safinamide 50 et 100 mg dans l'étude 016 ($p < 0,005$), et de -1 heure avec safinamide 50 à 100 mg dans l'étude SETTLE ($p < 0,0001$) (pour un temps à l'inclusion de 5,2 à 5,4 heures).
- la composante motrice évaluée par le score UPDRS III en phase ON qui s'est amélioré de 0,9 à 2,3 points selon l'étude, sur un score total de 108 ($p < 0,05$) et pour des scores à l'inclusion compris entre 22,3 et 28,6.
- la qualité de vie, évaluée par le score PDQ-39, a été statistiquement significative dans l'étude SETTLE (-2,41 par rapport au placebo, $p = 0,006$) et uniquement dans le groupe safinamide 100 mg de l'étude 016 (- 16,5 par rapport au placebo, $p = 0,036$). Conformément à la méthodologie des études ces résultats sont exploratoires.

Les patients traités par safinamide 50 et 100 mg et ayant terminé l'étude 016 (24 semaines) ont été inclus dans une phase d'extension en double aveugle jusqu'à 24 mois, soit 18 mois supplémentaires (étude 018). Après 24 mois de traitement et par rapport à la valeur à l'inclusion dans l'étude 016, la différence observée versus placebo sur le score DRS (critère de jugement principal) n'a pas été statistiquement significative (-0,51 avec safinamide 50 mg et -0,59 avec safinamide 100 mg, NS).

Tolérance

Les principaux événements indésirables observés ont été les dyskinésies (31,3 % à 20,7 %), les troubles psychiatriques (19,8 % à 15,9 %), les troubles gastro-intestinaux notamment la constipation (8,2 % à 6,1 %) et les troubles cardiovasculaires avec HTA (8,2 % à 4,8 %).

Des cataractes ont été observées chez 6,3 à 14 % des patients. S'agissant de troubles oculaires, la dégénérescence rétinienne observée chez les rongeurs n'a pas été observée chez l'homme.

Discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de safinamide 50 et 100 mg repose sur 2 études randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo qui ont démontré la supériorité de safinamide en termes d'amélioration du temps journalier passé en phase ON sans dyskinésie ou avec dyskinésies non gênantes.

Néanmoins, compte tenu des éléments suivants, les données fournies par le laboratoire ne permettent pas de tirer de conclusions formelles quant à l'efficacité et la tolérance de la spécialité XADAGO en adjuvant à la L-dopa seule ou en association :

- la méthodologie comparative versus placebo des deux études de phase III limite la pertinence des résultats. Une étude versus un autre IMAO B, voire un ICOMT, aurait permis d'apprécier le bénéfice de l'ajout de safinamide à la L-dopa versus un comparateur actif ;
- certains patients les plus sévères ont été exclus des études notamment les patients présentant des dyskinésies sévères invalidantes ou diphasiques et/ou des fluctuations imprévisibles ou variables ainsi que les patients les plus âgés (la moyenne d'âge des patients inclus était de 59 à 62 ans) ;
- la méthode d'évaluation du critère principal est subjective et l'interprétation in fine de la variation du critère principal est rendue difficile : le recueil sur un journal de bord des phases d'amélioration motrices selon différents niveaux de gêne des dyskinésies a été réalisé par le personnel soignant ou le patient, ce qui peut conduire à des divergences d'appréciation et de cotation. On peut également s'interroger sur la qualité d'un tel recueil sur 18 heures chaque jour, avec un enregistrement toutes les 30 minutes ;
- safinamide augmente de 30 à 60 minutes la durée au cours de la journée pendant laquelle les patients sont en phase ON sans dyskinésie ou sans dyskinésie gênante (critère de jugement principal). La pertinence clinique de cet effet n'est pas établie.
- les résultats de l'étude d'extension 018 sont difficilement interprétables d'une part car le critère de jugement retenu (variation du score DRS) est différent de celui de la phase initiale, d'autre part aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée.

De plus, il convient de souligner la différence dans l'ampleur de l'effet observé sur le critère principal entre les études 016 et SETTLE qui pourrait s'expliquer par les différences en termes de populations incluses et notamment de co-traitement reçu : environ 60 % des patients étaient traités par agonistes dopaminergiques dans l'étude 016 versus 75 % dans l'étude SETTLE et environ 35 % étaient traités par anticholinergiques dans l'étude 016 versus 17 % dans l'étude SETTLE. Il aurait été souhaitable que le tirage au sort des traitements (placebo versus XADAGO) soit stratifié sur ce critère, ou au moins que l'analyse soit ajustée sur ce critère.

08.4 Programme d'études

▪ Etude en cours

Etude EVEREST de phase IIIB, multicentrique multinationale randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo évaluant l'efficacité de safinamide 100 mg chez 556 patients parkinsoniens présentant des fluctuations motrices sous L-dopa. Le critère principal de jugement est le changement du temps OFF par jour, tel que rapporté dans les journaux de bord des patients.

▪ Etude demandée par l'EMA

Dans le cadre du PGR, 3 études ont été demandées :

- étude de suivi de prescriptions, résultats prévus pour juillet 2019 ;
- étude d'interaction médicamenteuse avec un substrat de la BCRP (statine, diclofénac...), résultats prévus pour juillet 2015 ;
- étude d'identification des amidases spécifiques impliquées dans le métabolisme du safinamide, résultats prévus pour juillet 2015.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ^{1,7}

L'âge de début et le degré de la 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 IMAOB 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 doit rester la plus faible possible.
 - chez le sujet âgé, la lévodopa peut être utilisée en première intention. L'apparition du déclin cognitif ou d'autres troubles non moteurs (HTO, troubles cognitivo-psychiatriques) doivent 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.

⁷ Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Late (complicated) Parkinson's disease. http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/EFNS_guideline_2011_Late_complicated_Parkinsons_disease.pdf

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 :

En 1ère intention :

- les agonistes dopaminergiques en administration orale ou transdermique :
 - non dérivés de l'ergot de seigle en première intention : ropinirole, piribédil, pramipexole, rotigotine (dispositif transdermique).
 - agonistes dérivés de l'ergot de seigle (« ergopeptines ») qui demandent une surveillance cardiaque annuelle par échocardiographie (risque de survenue de valvulopathies) : bromocriptine, lisuride ;
- les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (ICOMT) :
 - 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 ;
 - 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 ; il faut faire un dosage des ASAT-ALAT tous les 15 jours pendant 1 an, toutes les 4 semaines pendant les 6 mois suivants, puis toutes les 8 semaines ;
- les IMAOB.

En seconde intention :

- les anticholinergiques à visée antitremorifique 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.
- la pompe à apomorphine indiquée en monothérapie ou en association au traitement oral dans la prise en charge des fluctuations sévères.

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

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

Place de XADAGO

XADAGO représente une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des patients ayant une maladie de Parkinson intermédiaire à avancée et présentant des fluctuations motrices sous dose stable de L-dopa seule ou en association (notamment avec les agonistes dopaminergiques et ICOMT).

L'ajout de XADAGO n'est pas recommandé chez les patients présentant des dyskinésies sévères invalidantes ou diphasiques et/ou des fluctuations imprévisibles ou variables en raison de l'exclusion de ces patients des essais cliniques.

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

010.1 Service Médical Rendu

► La maladie de Parkinson est caractérisée par une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques nigro-striés. Elle associe tremblements au repos, rigidité, akinésie ou bradykinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs, sont associés, au cours de l'évolution, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-douloureuses 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 fonctionnel.

► XADAGO est un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modeste.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment dans la classe des IMAOB.

► Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention.

► Intérêt de santé publique

La maladie de Parkinson est une situation clinique fréquente et grave qui a un poids important sur la santé publique.

Améliorer la prise en charge globale des personnes qui en sont atteintes et, en particulier, retarder la survenue des symptômes invalidants et améliorer la qualité de vie, constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans une priorité identifiée (loi de santé publique du 9 août 2004).

Au vu des données disponibles (deux études de phase III, uniquement versus placebo montrant notamment une augmentation du temps journalier passé en « ON », sans dyskinésie ou avec dyskinésies non gênantes uniquement, de faible pertinence clinique), il n'est pas attendu, de la part de XADAGO en association par rapport aux autres stratégies antiparkinsoniennes, d'impact supplémentaire en termes de réduction de la morbidité-mortalité liée à la maladie de Parkinson ni d'amélioration de la qualité de vie de ces patients qui aurait pu être attendu du fait de ses propriétés pharmacologiques particulières.

La transposabilité des résultats de ces essais à la pratique clinique n'est pas assurée (sévérité de la maladie notamment en termes de dyskinésie et âge des patients potentiellement plus élevés en vie réelle).

En l'absence de donnée, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins. La spécialité XADAGO n'est pas en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité XADAGO dans cette indication.

Ainsi, 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 service médical rendu par XADAGO 50 et 100 mg en association à une dose stable de lévodopa seule ou en association avec d'autres médicaments antiparkinsoniens chez des patients adultes atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique fluctuants à un stade intermédiaire ou avancé de la maladie est modéré.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (XADAGO 50 mg en B/30 et XADAGO 100 mg en B/30) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (XADAGO 50 mg et 100 mg B/30 et B/90) dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au vu des données disponibles et en l'absence de donnée comparative versus comparateurs actifs, XADAGO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (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.

010.3 Population cible

La population cible de la spécialité XADAGO 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.

La maladie de Parkinson affecterait environ 150 000 personnes en France^{1,8}.

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%.

Si l'on s'intéresse aux données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014) des comparateurs les plus cliniquement pertinents, il y a eu 139 000 prescriptions d'AZILECT, tous dosages et formes confondus, dont environ 110 000 en association à la L-dopa en monothérapie ou non. Pour les spécialités DEPRENYL (sélégiline), le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse des données.

D'après les données de vente du GERS, 414 425 boîtes de 30 comprimés d'AZILECT à 1 mg auraient été vendues en 2014. Les ventes de DEPRENYL (sélégiline) sont négligeables au regard de celles d'AZILECT.

Estimation

D'après l'avis d'expert, la population cible de XADAGO serait comprise entre 90000 et 110000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁸ Plan maladies neuro-dégénératives 2014 2019, stratégie nationale de santé. http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_maladies_neuro_degeneratives_def.pdf