

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
15 mai 2013

### MANTADIX 100 mg, capsule

B/1 flacon en verre brun de 50 capsules (CIP : 34009 315 337 1 9)

Laboratoire BRISTOL – MYERS SQUIBB

DCI	Chlorhydrate d'amantadine
Code ATC	N04BB01 (Dopaminergique)
Motif de l'examen	- <b>Renouvellement de l'inscription</b> - <b>Réévaluation du Service médical rendu à la demande de la Commission de la transparence (conformément à l'article R 163-21 du CSS)</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2) pour la réévaluation du SMR
Indications concernées	« 1) Maladie de Parkinson 2) Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques 3) L'amantadine est indiqué pour la prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae A. Son utilisation est préconisée <u>lors de l'apparition</u> d'un foyer grippal, supposé ou prouvé à Myxovirus influenzae A. En particulier: · dans des collectivités et établissements de long séjour; · chez les adultes à haut risque, notamment les sujets âgés, insuffisants respiratoires ou cardiaques; · chez les enfants à risques: insuffisants cardiaques, immunodéprimés ou atteints d'asthme sévère ou de mucoviscidose. Il s'agit d'un complément à la vaccination devant être prescrit de 8-10 jours en prophylaxie de contact familial, de 4-6 semaines en prophylaxie institutionnelle. Au décours d'une vaccination l'amantadine peut-être poursuivie de 2 à 3 semaines. <u>En traitement</u> l'emploi de l'amantadine doit être envisagé en particulier chez les patients à haut risque, dans les 24-48 heures d'apparition des premiers symptômes; lorsqu'existe une certitude ou une présomption d'activité d'un virus A dans une collectivité. Le traitement est habituellement poursuivi pendant 24 à 48 heures après la disparition des symptômes.»

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	Date initiale (procédure nationale) ; 6 octobre 1987
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 N N04 N04B N04BB N04BB01	Système nerveux Antiparkinsoniens Dopaminergiques Dérivés de l'amantadine amantadine
----------------	----------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2006 (JO du 4 avril 2008).

Selon les données disponibles, il apparaît que la place de MANTADIX dans la stratégie thérapeutique de la grippe et de la maladie de Parkinson est remise en cause. La Commission de la transparence a donc souhaité réévaluer le service médical rendu de MANTADIX dans ses indications.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« 1) Maladie de Parkinson

2) Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques

3) L'amantadine est indiqué pour la prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae A.

Son utilisation est préconisée lors de l'apparition d'un foyer grippal, supposé ou prouvé à Myxovirus influenzae A.

En particulier:

- dans des collectivités et établissements de long séjour;
- chez les adultes à haut risque, notamment les sujets âgés, insuffisants respiratoires ou cardiaques;
- chez les enfants à risques: insuffisants cardiaques, immunodéprimés ou atteints d'asthme sévère ou de mucoviscidose.

Il s'agit d'un complément à la vaccination devant être prescrit de 8-10 jours en prophylaxie de contact familial, de 4-6 semaines en prophylaxie institutionnelle. Au décours d'une vaccination l'amantadine peut-être poursuivie de 2 à 3 semaines.

En traitement l'emploi de l'amantadine doit être envisagé en particulier chez les patients à haut risque, dans les 24-48 heures d'apparition des premiers symptômes; lorsqu'existe une certitude ou une présomption d'activité d'un virus A dans une collectivité. Le traitement est habituellement poursuivi pendant 24 à 48 heures après la disparition des symptômes. »

## **03.2** Posologie

Posologie Cf. RCP

# **04** COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

## **04.1** Médicaments

► Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques

MANTADIX est un médicament d'appoint dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Parkinson. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses dont le niveau de preuve est supérieur ; la lévodopa reste le traitement de référence. L'amantadine est particulièrement utilisée chez les patients traités par lévodopa et ayant des dyskinésies (cf avis CT 2 avril 2003).

NOM (DCI) Laboratoire	CPT*	Indications concernées	Date de l'avis	SMR	Commentaires sur la place dans la stratégie thérapeutique
AKINETON LP (chlorhydrate de bipéridène) DESMA PHARMA	Anti-cholinergique	- Maladie de Parkinson (1) - Syndromes Parkinsoniens induits par les neuroleptiques (2)	01/02/2012	SMR faible (1) SMR important (2)	1 <sup>ère</sup> intention (selon l'âge et le degré de gêne fonctionnelle du patient dans la maladie de Parkinson)
ARTANE (chlorhydrate de trihexyphénidyle) SANOFI AVENTIS FRANCE					
PARKINANE LP (chlorhydrate de trihexyphénidyle) ESAI					
LEPTICUR (chlorhydrate de tropatépine) SANOFI AVENTIS France			17/11/2010		Traitement d'appoint (1) 1 <sup>ère</sup> intention (2)
AZILECT (mésilate de rasagiline) LUNDBECK	IMAO B	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.	06/10/2010	SMR important en monothérapie à la phase initiale de la maladie.	AZILECT est une alternative dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Parkinson en monothérapie lorsque la gêne fonctionnelle est minime ou en association à la lévodopa chez les patients ayant des fluctuations motrices de fin de dose.
DEPRENYL (chlorhydrate de sélégiline)	IMAO B	Traitement de la maladie de Parkinson: 1) En monothérapie: au début de la maladie, la	21/09/2011	SMR important	1 <sup>ère</sup> intention (selon l'âge et le degré de

ORION corporation		sélégiline permet de différer le recours à la dopathérapie. 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.			gêne fonctionnelle du patient)
OTRASEL (chlorhydrate de sélégiline) CEPHALON FRANCE	IMAO B	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. OTRASEL peut être utilisé seul dans la maladie de Parkinson au stade initial pour un soulagement symptomatique et/ou pour retarder le recours à la lévodopa.	20/06/2012	SMR important	Médicament d'appoint prescrit selon l'âge et le degré de gêne fonctionnelle du patient
COMTAN (entacapone) NOVARTIS	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.	18/07/2012	SMR important	1 <sup>ère</sup> intention en association à la dopathérapie (cf 06.4 stratégie thérapeutique)
TASMAR (tolcapone) MEDA PHARMA		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 (voir rubriques 4.4 et 4.8). Etant donné que Tasmar doit être utilisé uniquement en association avec la lévodopa/bensérazide ou la	02/02/2011	SMR faible	TASMAR est indiqué chez les patients qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la COMT (entacapone).

		lévodopa/carbidopa, les informations concernant la prescription de ces spécialités à base de lévodopa s'appliquent également lors de leur utilisation concomitante avec Tasmar.			
APOKINON (chlorhydrate d'apomorphine) <i>AGUETTANT</i>	Agoniste dopa-minergique	Traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie au cours de la maladie de Parkinson (phénomène on-off)	20/06/2012	SMR important	1 <sup>ère</sup> intention en association à la dopathérapie (cf 06.4 stratégie thérapeutique)
MODOPAR (lévodopa, chlorhydrate de bensérazide) <i>ROCHE</i>	Agoniste dopa-minergique	Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative	06/07/2011	SMR important	1 <sup>ère</sup> intention (selon l'âge et le degré de gêne fonctionnelle du patient)
SINEMET (lévodopa, carbidopa) <i>MSD FRANCE</i>	Agoniste dopa-minergique	Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative	02/06/2010	SMR important	1 <sup>ère</sup> intention (selon l'âge et le degré de gêne fonctionnelle du patient)
STALEVO (lévodopa, carbidopa, entacapone) <i>ORION corporation</i>	Agoniste dopa-minergique	Stalevo est indiqué pour le traitement des patients adultes 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 dopa décarboxylase (DDC).	18/07/2012	SMR important	
SIFROL (pramipexole) <i>BOEHRINGER INGELHEIM</i>	Agoniste dopa-minergique	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, 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").	11/05/2011	SMR important	1 <sup>ère</sup> intention en association à la dopathérapie (cf 06.4 stratégie thérapeutique)
REQUIP (ropinirole) <i>GSK</i>	Agoniste dopa-minergique	Maladie de Parkinson dans les conditions suivantes: · traitement de première intention en monothérapie pour différer la mise à la dopathérapie, · 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").	10/03/2010	SMR important	1 <sup>ère</sup> intention en association à la dopathérapie (cf 06.4 stratégie thérapeutique)
TRIVASTAL (piribédil) <i>SERVIER</i>	Agoniste dopa-minergique	Traitement de la maladie de Parkinson: · soit en monothérapie (traitement des formes essentiellement tremblantes), · soit en association avec la dopathérapie d'emblée ou secondairement en particulier dans les formes tremblantes.	06/02/2013	SMR important	1 <sup>ère</sup> intention en association à la dopathérapie (cf 06.4 stratégie thérapeutique)
DOPERGINE (lisuride)	Agoniste	Maladie de Parkinson	09/05/2007	SMR important	2 <sup>ème</sup> intention

BAYER SANTE	dopa-minergique (dérivé de l'ergot de seigle)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Association précoce à la dopathérapie dans le but de diminuer la dose de chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux.</li> <li>· Association 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 effet «on-off»). [...]</li> </ul>			
PARLODEL (bromocriptine) MEDA PHARMA	Agoniste dopa-minergique (dérivé de l'ergot de seigle)	<p>Maladie de Parkinson</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Traitement de première intention en monothérapie.</li> <li>· 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).</li> <li>· Association en cours d'évolution de la maladie en cas de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- diminution de l'effet de la lévodopa;</li> <li>- fluctuations de l'effet thérapeutique de la dopathérapie et autres phénomènes apparaissant après plusieurs années de traitement par la lévodopa: dyskinésies, dystonies douloureuses.</li> </ul> </li> <li>· Inefficacité d'emblée de la dopathérapie.</li> </ul> <p>[...]</p>	09/05/2007	SMR important	2 <sup>ème</sup> intention

► Grippe A

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR
TAMIFLU (oseltamivir) 30, 45 et 75 mg gélules TAMIFU (oseltamivir) 6 mg/ml et 12 mg/ml poudre pour suspension buvable <i>Laboratoire ROCHE</i>	Non (inhibiteur de la neurami- nidase)	<p><u>Traitement de la grippe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients âgés d'un an et plus présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus. [...]</li> <li>- traitement des nourrissons âgés de moins d'un an lors d'une pandémie grippale. [...]</li> </ul> <p><u>Prévention de la grippe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prophylaxie post-exposition : chez les sujets âgés d'un an ou plus après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus.</li> <li>- L'utilisation appropriée de Tamiflu dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger. Dans des situations exceptionnelles (par exemple, dans le cas d'une inadéquation antigénique entre les souches de virus en circulation et celles contenues dans le vaccin, ou une situation pandémique) une prophylaxie saisonnière pourrait être envisagée chez les sujets âgés d'un an ou plus.</li> <li>- prophylaxie post-exposition de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an lors d'une pandémie grippale. [...]</li> </ul>	28/03/2012**	<p>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an : Dans le traitement curatif de la grippe, le service médical rendu par TAMIFLU, lorsqu'il est débuté dans un délai de 48h après l'apparition des symptômes, en période d'épidémie ordinaire de grippe ou en période de pandémie, est <b>faible</b> chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les sujets ayant une forme clinique de grippe jugée sévère par le médecin ou compliquée d'emblée,</li> <li>- les sujets ayant des facteurs de risque particuliers, y compris les femmes enceintes.</li> </ul> <p>Le service médical rendu dans le traitement curatif de la grippe est <b>insuffisant</b> dans les autres situations.</p> <p>Dans le traitement prophylactique de la grippe :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le service médical rendu est <b>insuffisant</b> chez l'enfant et l'adulte sans comorbidité,</li> <li>- le service médical rendu est <b>faible</b> dans les populations à risque de complication : enfant à partir de 1 an avec comorbidité, adulte jusqu'à 64 ans avec comorbidité et adulte à partir de 65 ans,</li> <li>- le service médical rendu est <b>modéré</b> chez les sujets à risque, dans les cas particuliers suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- sujets vivant en collectivités (patients institutionnalisés)</li> <li>- sujets présentant une contre-indication au vaccin</li> <li>- sujets immunodéprimés (notamment sujets ayant un SIDA, greffés, sujets traités par immunosuppresseurs)</li> <li>- situations où la protection vaccinale est incomplète par rapport à la souche circulante.</li> </ul> </li> </ul> <p>Chez l'enfant de moins de 1 an lors d'une pandémie : Le service médical rendu dans le traitement curatif en période de pandémie est <b>faible</b> chez l'enfant de moins de 12 mois. Le service médical rendu dans le traitement prophylactique en période de pandémie est <b>insuffisant</b> chez l'enfant de moins de 12 mois.</p>
RELENZA (zanamivir) 5 m/dose poudre pour inhalation en récipient unidose <i>Laboratoire GSK</i>	Non (inhibiteur de la neurami- nidase)	<p><u>Traitement de la grippe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement de la grippe A et B chez l'adulte et l'enfant (≥ 5 ans) présentant les symptômes grippaux typiques, en période de circulation du virus.</li> </ul>	26/09/2007	<p><b>SMR dans le traitement curatif de la grippe :</b> <u>Enfant (5 à 11 ans) n'appartenant pas à une population à risque :</u> <b>Le service médical rendu par RELENZA en traitement curatif chez l'enfant de 5 à 11 ans sans co-morbidité est insuffisant.</b></p>

		<p><u>Prévention de la grippe</u>  - prophylaxie post exposition de la grippe A et B chez l'adulte et l'enfant (≥ 5 ans) après contact avec un cas cliniquement diagnostiqué dans l'entourage familial (voir rubrique 5.1 du RCP pour les enfants âgés de 5 à 11 ans). Dans des situations exceptionnelles, RELENZA peut être envisagé dans la prophylaxie saisonnière de la grippe A et B pendant une période épidémique (par exemple dans le cas d'une inadéquation entre les souches virales circulantes et vaccinales et en situation pandémique).  [...]</p>	<p><u>Adolescent (≥12 ans) et l'adulte (&lt;65 ans) n'appartenant pas à une population à risque :</u>  <b>Le service médical rendu par RELENZA en traitement curatif chez l'adolescent (≥12 ans) et l'adulte (&lt;65 ans) est insuffisant.</b></p> <p><u>Adolescent (≥12 ans) et l'adulte (&lt;65 ans) avec co-morbidité d'asthme ou de BPCO :</u>  Le service médical rendu par RELENZA en traitement curatif chez l'adolescent (≥12 ans) et l'adulte (&lt;65 ans) avec co-morbidité d'asthme ou de BPCO est <b>insuffisant</b>.</p> <p><u>Sujet âgé (&gt;65 ans) :</u>  Le service médical rendu par RELENZA en traitement curatif chez les sujet âgé (&gt;65 ans) est <b>insuffisant</b>.</p> <p><b>SMR dans le traitement prophylactique après contact chez l'adulte et l'enfant à partir de 5 ans :</b>  <u>Population sans risque de complication :</u>  Le service médical rendu par RELENZA en prophylaxie de la grippe chez les sujets sans co-morbidité est <b>insuffisant</b>.  <u>Populations à risque de complication :</u>  Le service médical rendu par RELENZA en prophylaxie post-contact dans les populations à risque est <b>faible</b>.  Par ailleurs, chez les sujets à risque, dans les cas particuliers suivants :  <ul style="list-style-type: none"> <li>- sujets vivant en collectivités (patients institutionnalisés)</li> <li>- sujets présentant une contre-indication au vaccin</li> <li>- sujets immunodéprimés (notamment sujets ayant un SIDA, greffés, sujets traités par immunosuppresseurs)</li> <li>- situations où la protection vaccinale est incomplète par rapport à la souche circulante.</li> </ul> Le service médical rendu par RELENZA en prophylaxie post-contact est <b>modéré</b>.</p>
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

\*CPT : classe pharmaco-thérapeutique.

\*\* Inscription SS et Coll de Tamiflu 6 mg/ml en complément des présentations existantes.

- **Vaccins antigrippaux**. MANTADIX n'étant pas une alternative à la vaccination antigrippale, les vaccins antigrippaux ne constituent pas un comparateur à proprement parler.

## 04.2 Autres technologies de santé

Sans objet

## 05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

---

### Avis de la Commission du 2 avril 2003

MANTADIX 100 mg, capsule : réévaluation du service médical rendu

Indication : maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.

Niveau de service médical rendu par la spécialité dans cette indication : modéré.

Indication : Prophylaxie de courte durée de la grippe à virus A chez les malades à haut risque n'ayant pas été vacciné.

Niveau de service médical rendu par la spécialité dans cette indication : faible.

### Avis de la Commission du 15 novembre 2006

MANTADIX, 100 mg : renouvellement de l'inscription

« Le service médical rendu par cette spécialité reste :

- modéré dans les indications «Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques»,
- faible dans l'indication «Prophylaxie de courte durée de la grippe à virus A, chez les malades à haut risque n'ayant pas été vaccinés.»

## 06 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 06.1 Efficacité

#### 6.1.1 Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

Deux revues Cochrane rassemblant des études anciennes ont été publiées.

- la première revue<sup>1</sup> (2003) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'amantadine (en monothérapie ou en traitement adjuvant) versus placebo chez des patients ayant une maladie de Parkinson. Elle a inclus six études randomisées, contrôlées. Au total, 215 patients ont reçu de l'amantadine ou un placebo (avec ou sans lévodopa ou médicament anticholinergique) pendant 6 à 64 semaines. D'après les auteurs, il n'y a pas suffisamment de preuves de l'efficacité de l'amantadine dans le traitement de la maladie de Parkinson.
- La deuxième revue<sup>2</sup> (2003) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'amantadine (en traitement adjuvant) à celle du placebo dans le traitement des dyskinésies chez 53 patients ayant une maladie de Parkinson, déjà traités par levodopa et ayant des complications motrices. Elle a inclus trois études en cross-over, contrôlées, randomisées en double aveugle. D'après les auteurs, il n'y a pas suffisamment de preuves de l'efficacité de l'amantadine dans le traitement des dyskinésies induites par la lévodopa dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Une méta-analyse<sup>3</sup> (2012) a comparé l'efficacité des antagonistes du récepteur NMDA (principalement l'amantadine) à celle d'un placebo dans le traitement des dyskinésies induites par la lévodopa dans la maladie de Parkinson. Onze essais cliniques contrôlés versus placebo et à répartition aléatoire, rassemblant au total 253 patients, ont été inclus. Cette analyse a montré une diminution significative de la différence moyenne standardisée (DMS) pour l'UPDRS IV, *United Parkinson Disease Rating Scale*, (DMS -1,10; IC 95% [-1,92; -0,28], p = 0,009) et pour l'UPDRS III (DMS -0,41, IC95% [-0,69; -0,12], p = 0,005) après traitement par l'amantadine, à court terme. Les

---

<sup>1</sup> Crosby NJ, Deane K, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003(1) : Art. No. : CD003468.

<sup>2</sup> Crosby NJ, Deane K, Clarke CE. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003(2) : Art. No.: CD003467.

<sup>3</sup> Elahi B, Phielipp N, Chen R. N-Methyl-D-Aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia : a meta-analysis. Can J Neurol Sci 2012;39:465-72

résultats de cette méta-analyse sont à interpréter avec prudence car les tests d'hétérogénéité étaient significatifs.

Une<sup>4</sup> des études incluses dans cette méta-analyse, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo, réalisée sur 32 patients, a évalué l'efficacité de l'amantadine sur les dyskinésies. Les patients inclus devaient être sous traitement stable avec l'amantadine pendant au moins un an. Pendant une période en double aveugle d'une durée de trois semaines, ils recevaient l'amantadine ou un placebo. Le critère principal d'évaluation était la variation du score UPDRS IV (items 32 et 33<sup>5</sup>) entre le début et la fin des trois semaines de traitement et la comparaison de ce score entre les deux groupes de traitement. Il a été observé une augmentation significative des dyskinésies dans le groupe placebo (score de 3,06, IC95% de 2,1 à 4,03 à la période de référence à 4,28, IC95% de 3,1 à 5,4 après trois semaines de traitement,  $p = 0,02$ ). Aucune différence significative n'a été observée dans le groupe ayant continué de recevoir de l'amantadine (score de 3,2, IC95% de 2,1 à 4,4 à la période de référence à 3,6, IC95% de 2,3 à 4,8 après trois semaines de traitement).

Il n'y a pas de nouvelles données sur les syndromes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques.

### 6.1.2 Prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae A.

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

Deux revues Cochrane rassemblant des études anciennes ont été publiées. A noter que ces études sont soit non conformes à l'AMM de MANTADIX soit présentent des biais importants.

- la première revue<sup>6</sup> (2006) a évalué l'efficacité et la tolérance de l'amantadine et de la rimantadine<sup>7</sup> dans la prévention et le traitement de la grippe chez des patients adultes initialement en bonne santé. Les auteurs ont conclu que l'amantadine et la rimantadine ont une efficacité comparable pour prévenir et traiter les symptômes de la grippe mais l'amantadine entraîne davantage d'effets indésirables (en particulier neuropsychiatriques).
- La deuxième revue<sup>8</sup> (2012) a évalué l'efficacité et la tolérance de l'amantadine et de la rimantadine dans la prévention de la grippe A chez 773 enfants. Les auteurs ont conclu que l'amantadine est efficace dans la prévention de la grippe chez les enfants (RR = 0,11, IC95% [0,04; 0,30]). Les faiblesses méthodologiques de la plupart des études rendent faible leur niveau de preuves.

Un rapport<sup>9</sup> sur l'utilisation de l'amantadine, de l'oseltamivir et du zanamivir dans la prévention saisonnière et la prévention post-exposition de la grippe a été publié en 2009. Ses objectifs étaient d'évaluer l'efficacité clinique de ces antiviraux et d'estimer le rapport coût-efficacité incrémental de ces différentes interventions entre elles ou en l'absence de prophylaxie. Une revue systématique rassemblant 23 essais cliniques randomisés (dont 8 sur l'amantadine) a évalué l'efficacité clinique de ces antiviraux. Concernant l'amantadine, les données sont très limitées. En prophylaxie saisonnière, il y a peu de preuves de l'efficacité de l'amantadine dans la prévention symptomatique d'une grippe confirmée en laboratoire, SLCI (RR = 0,40, IC95% [0,08;2,03]).

En prophylaxie post-exposition, il y a peu de preuves de l'efficacité de l'amantadine chez les adolescents sur ce même critère (RR = 0,10, IC95% [0,03;0,34]).

<sup>4</sup> Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25: 1357-63

<sup>5</sup> L'item 32 porte sur la durée des dyskinésies le jour et l'item 33 porte sur leur invalidité.

<sup>6</sup> Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, et al. Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2): Art. No. : CD001169.

<sup>7</sup> La rimantadine n'est plus commercialisée en France.

<sup>8</sup> Alves Galvão MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJL. Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(1) : Art. No.: CD002745

<sup>9</sup> Tappenden P, Jackson R, Cooper K, et al. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2009; 13 : No. 11

## 06.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 18 octobre 2006 au 13 décembre 2009). Elles ne modifient pas le profil de tolérance connu du médicament.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques effets indésirables, mises et garde et précautions d'emploi ou contre-indications n'a été réalisée.

► A noter qu'il existe une proximité structurale entre l'amantadine et la mémantine (EBIXA).

## 06.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2012), cette spécialité a fait l'objet de 27 484 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 06.4 Stratégie thérapeutique

Place de MANTADIX dans la stratégie thérapeutique de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae A :  
MANTADIX n'est plus recommandé<sup>10,11,12,13,14</sup>.

Place de MANTADIX dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Parkinson :

Les données acquises de la science sur cette pathologie et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte<sup>15,16,17,18,19</sup>.

► Selon le Guide du parcours de soins de la HAS<sup>20</sup> (février 2012), la stratégie thérapeutique est la suivante :

Maladie de Parkinson

Traitement médicamenteux des troubles moteurs au stade de début :

En l'absence de retentissement moteur, les traitements médicamenteux antiparkinsoniens ne sont pas indispensables.

<sup>10</sup> HCSP. Utilisation des antiviraux chez les patients en extra-hospitalier pour le traitement en curatif et le traitement en post-exposition en période de circulation des virus de la grippe saisonnière. Rapport du groupe de travail. Novembre 2012

<sup>11</sup> Oseltamivir, amantadine (review), and zanamivir for the prophylaxis of influenza. Includes a review of NICE technology appraisal guidance 67. September 2008. Disponible sur : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA158Guidance.pdf>

<sup>12</sup> Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the treatment of influenza. Review of NICE technology appraisal guidance 58. February 2009. Disponible sur : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11774/43268/43268.pdf>

<sup>13</sup> Protocole de mise en place de la chimio-prophylaxie dans une collectivité de personnes à risque lors d'une épidémie de grippe, en période de circulation du virus grippal. Complément à la circulaire n°444 du 17 septembre 2004. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/protocole-2.pdf>

<sup>14</sup> Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la prophylaxie chez les personnes à risque lors d'une épidémie de grippe dans une collectivité, en période de circulation du virus grippal (16 janvier 2004). Disponible sur : [http://www.sante.gouv.fr/dossiers/cshpf/a\\_mt\\_160104\\_grippe\\_collectivite.pdf](http://www.sante.gouv.fr/dossiers/cshpf/a_mt_160104_grippe_collectivite.pdf)

<sup>15</sup> HAS. Liste des actes et prestations – ALD n°16. Maladie de Parkinson. Février 2012.

<sup>16</sup> La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. Conférence de consensus – 3 mars 2000

<sup>17</sup> Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Early (uncomplicated) Parkinson's disease. European Handbook of Neurological Management : Volume 1, 2<sup>nd</sup> Edition (chapter 14). 2011

<sup>18</sup> Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Late (complicated) Parkinson's disease. European Handbook of Neurological Management : Volume 1, 2<sup>nd</sup> Edition (chapter 15). 2011

<sup>19</sup> Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O et al. Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease. An evidence-based review: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2002; 58 ;11-17.

<sup>20</sup> HAS – Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson – février 2012

Lorsque la gêne est minime, peuvent être utilisés en fonction du symptôme prédominant et de l'âge :

- des inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO B)
- des agonistes dopaminergiques
- de l'amantadine (niveau de preuve faible)
- des anticholinergiques (effet sur le tremblement uniquement)

Lorsqu'il existe un retentissement fonctionnel, l'âge du patient conditionne le traitement :

- chez le sujet jeune (moins de 65 ans), privilégier les agonistes dopaminergiques, le plus longtemps possible ou un IMAO B. Le recours à la dopathérapie se justifie en cas d'intolérance ou de réponse thérapeutique insuffisante. La dose unitaire minimale efficace de L-Dopa (propre à chaque patient) sera recherchée, et la répartition horaire des prises médicamenteuses sera optimisée afin d'assurer une efficacité thérapeutique continue.
- chez le sujet âgé, la L-dopa peut être utilisée en première intention.

#### Traitement médicamenteux des troubles moteurs au stade avancé :

Avant tout réajustement thérapeutique, il est nécessaire d'envisager la responsabilité éventuelle de la qualité de la prescription médicale et de son respect par le patient, de médicaments associés susceptibles d'aggraver les complications motrices et non motrices (notamment des neuroleptiques), de faire un état journalier minutieux de l'évolution motrice et d'évaluer en particulier la réponse à la première prise matinale de L-Dopa puis d'optimiser la dopathérapie pour tendre vers une stimulation dopaminergique continue.

On pourra alors enfin adjoindre à la L-Dopa d'autres traitements :

En première intention :

- les agonistes dopaminergiques
  - non dérivés de l'ergot de seigle en première intention
  - dérivés de l'ergot de seigle
- les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase
- les IMAO B.

En seconde intention :

- les anticholinergiques à visée antitremorique uniquement, chez les patients sans détérioration cognitive uniquement.
- l'amantadine, parfois efficace dans les dyskinésies sous lévodopa et les fluctuations.

► Selon le NICE<sup>21</sup>, l'amantadine peut être utilisée lors de la phase initiale de la maladie de Parkinson mais elle ne devrait pas être un traitement de premier choix. L'amantadine peut être utilisée pour réduire les dyskinésies chez les patients ayant une maladie de Parkinson avancée. Toutefois, il manque des preuves concernant ses effets antidyskinétiques à long terme.

► Selon le Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>22</sup>, l'utilisation de l'amantadine dans la maladie de Parkinson n'est pas recommandée.

#### Place de MANTADIX dans la stratégie thérapeutique des syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques :

Il n'y a pas de recommandations sur les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.

---

<sup>21</sup> Parkinson's disease. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care – juin 2006. Disponible sur : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10984/30087/30087.pdf>

<sup>22</sup> Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. January 2010.

## CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 06.5 Service Médical Rendu :

▀ La maladie de Parkinson est une affection se caractérisant par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

Les symptômes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques et notamment le syndrome parkinsonien entraînent une altération de la qualité de vie et constituent un facteur d'inobservance du traitement par neuroleptique.

▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

▀ Il existe des alternatives thérapeutiques dont le niveau de preuve de démonstration d'efficacité est supérieur. L'amantadine peut cependant être utilisée chez les patients traités par lévodopa et ayant des dyskinésies.

▀ Cette spécialité est un médicament d'appoint.

▀ Intérêt de santé publique :

La maladie de Parkinson est une situation clinique fréquente et grave qui constitue un fardeau de santé publique important. L'amélioration de la prise en charge de la maladie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Loi de santé publique 2004).

En l'état actuel des connaissances et compte tenu de sa place limitée dans l'arsenal thérapeutique actuel, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité MANTADIX dans cette indication.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MANTADIX est faible dans les indications « maladie de Parkinson » et « syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques ».**

▀ La grippe et les infections respiratoires dues aux virus influenzae A peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est défavorable.

▀ MANTADIX n'est plus recommandé dans ces indications. Pour des sujets à risque, il existe des alternatives thérapeutiques: l'oseltamivir et le zanamivir.

▀ MANTADIX n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.

▀ Intérêt de santé publique :

La grippe est une maladie fréquente, contagieuse qui peut être grave pour certaines catégories de patients (co-morbidité et/ou âge supérieur à 65 ans notamment). Elle constitue un fardeau de santé publique modéré.

Réduire le taux de morbidité et de mortalité de la grippe lors des épidémies est un besoin de santé publique. Ce besoin est couvert de façon générale par la vaccination. Pour des sujets à risque, il existe des antiviraux : l'oseltamivir et le zanamivir.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité MANTADIX dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MANTADIX est insuffisant dans l'indication «prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae A », pour une prise en charge par la solidarité nationale.

## **06.6** Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de 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 prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae A.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

### ► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription.