

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**MANTADIX** (amantadine), dopaminergique**Avis favorable au maintien du remboursement dans la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques****Avis défavorable au maintien du remboursement en raison d'un intérêt clinique insuffisant dans la prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae A****L'essentiel**

- ▶ MANTADIX a l'AMM dans :
 - la maladie de Parkinson, les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques ;
 - la prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues au virus influenzae A.
- ▶ Ce médicament a une place limitée dans l'arsenal thérapeutique actuel de la maladie de Parkinson et des syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques, en raison de son faible niveau de preuve d'efficacité.
- ▶ Il n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de la grippe et des infections respiratoires dues au virus influenzae A, en raison de son absence d'efficacité.

Stratégie thérapeutique**Prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae A**

- La vaccination reste l'un des principaux moyens de prévention de la grippe. Certains antiviraux (inhibiteurs de la neuraminidase) peuvent être utilisés dans cette indication.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique de la grippe**
MANTADIX n'a pas de place en prophylaxie de la grippe et dans les infections respiratoires dues au virus influenzae A.

Maladie de Parkinson

- Lorsque la gêne motrice est minime, sont utilisés en fonction du symptôme prédominant et de l'âge : inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO B), agonistes dopaminergiques, anticholinergiques actifs uniquement sur le tremblement ou amantadine (niveau de preuve faible).
Lorsqu'il existe un retentissement moteur fonctionnel :
 - chez le sujet de moins de 65 ans : les agonistes directs dopaminergiques ou un IMAO B sont privilégiés le plus longtemps possible. La L-dopa se justifie en cas de réponse insuffisante ou de mauvaise tolérance aux agonistes dopaminergiques ou IMAO B. La dose minimale efficace de L-dopa, propre à chaque patient, sera recherchée et la répartition horaire des prises sera optimisée afin d'assurer une efficacité thérapeutique continue.
 - chez le sujet de plus de 65 ans, la L-dopa peut être utilisée en première intention.
- **Au stade avancé**
Avant tout ajustement thérapeutique, il est nécessaire d'envisager la possibilité d'une prescription médicale devenue inadaptée ou non respectée par le patient et le rôle de médicaments associés susceptibles d'aggraver les manifestations motrices et non motrices (notamment des neuroleptiques). Il convient également 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 le traitement par L-dopa (fractionnement des doses quotidiennes, adaptation des horaires de prise, formes galéniques différentes) pour tendre vers une stimulation dopaminergique continue. On pourra enfin adjoindre à la L-dopa d'autres traitements : en première intention, les agonistes dopaminergiques (en priorité ceux non dérivés de l'ergot de seigle) qui raccourcissent la durée des phases off, les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT), les IMAO B, et en seconde intention, les anticholinergiques, actifs uniquement sur le tremblement (seulement chez les patients sans détérioration cognitive) et l'amantadine, parfois efficace dans les dyskinésies sous lévodopa et les fluctuations.
En cas de fluctuations motrices et de dyskinésies résistantes et sévères, l'apomorphine administrée en perfusion sous-cutanée continue et la lévodopa-carbidopa administrée par sonde duodénale permanente sont envisageables.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Parkinson

MANTADIX est un médicament d'appoint qui peut être proposé quand les alternatives ne peuvent être utilisées :

- lorsque la gêne est minime, mais avec un faible niveau de preuve d'efficacité,
- dans la maladie de Parkinson avancée, en cas de dyskinésies sous L-dopa.

Données cliniques

- Prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae A.
Les données sont anciennes et leurs faiblesses méthodologiques confèrent à l'amantadine un faible niveau de preuve d'efficacité.
- Maladie de Parkinson et syndromes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques.
Deux revues Cochrane (2003), l'une dans la maladie de Parkinson, l'autre dans les dyskinésies induites par la lévodopa dans la maladie de Parkinson et les symptômes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques, n'ont pas apporté de preuves suffisantes d'efficacité.
Une méta-analyse (2012) a montré une diminution modeste et à court terme des scores aux échelles d'évaluation du Parkinson (UPDRS) de l'amantadine par rapport au placebo.
- Les données de tolérance n'ont pas mis en évidence de nouveau signal.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par MANTADIX est insuffisant dans la prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues au virus influenzae A.
- Le service médical rendu* par MANTADIX est faible dans la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.
- Avis favorable au maintien du remboursement en ville.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

