



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juillet 2015

AZILECT 1 mg, comprimé

B/30 (CIP : 3400936578357)

Laboratoire LUNDBECK

DCI	Rasagiline (mésilate)
Code ATC (2015)	N04BD02 (Inhibiteurs de la monoamine oxydase type B)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (Procédure centralisée) : 21 février 2005 Rectificatif : 15/11/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	N Système nerveux N04 Antiparkinsoniens N04B Dopaminergiques N04BD Inhibiteurs de la monoamine oxydase type B N04BD02 Rasagiline

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 02/01/2015.

Dans son avis du 1^{er} octobre 2008 (Réévaluation du SMR de la classe des IMAO B dans l'indication « fluctuations motrices en association à la lévodopa »), la Commission a considéré que chez les patients présentant des fluctuations motrices sous lévodopa, le Service Médical Rendu restait important compte tenu des faibles ressources médicamenteuses disponibles, en particulier chez les patients âgés.

« AZILECT n'apporte pas d'ASMR (niveau V) par rapport aux traitements symptomatiques actuels de la maladie de Parkinson. La Commission considère qu'AZILECT est un moyen thérapeutique supplémentaire utile au stade avancé de la maladie de Parkinson par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle. »

Dans son avis du 6 octobre 2010 (Réévaluation du SMR et de l'ASMR à la demande du laboratoire), la Commission a considéré que le Service Médical Rendu par cette spécialité était important en monothérapie chez les patients à la phase initiale de la maladie.

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

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des analyses de données issues des études déposées lors de l'enregistrement du dossier d'AMM et de données issues d'études observationnelles :

- une analyse du score UPDRS¹ au cours de la période OFF chez 105/131 patients évalués dans l'étude LARGO ayant évalué l'efficacité versus placebo de la rasagiline en association à la lévodopa chez des patients ayant une maladie de Parkinson et des fluctuations motrices de fin de dose²,
- une analyse *post-hoc* des données de patients âgés de plus de 70 ans, issues des études PRESTO et LARGO ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la rasagiline en association à la lévodopa, versus placebo, chez des patients ayant une maladie de Parkinson et des fluctuations motrices de fin de dose sous lévodopa³,
- des analyses supplémentaires des données de l'étude ADAGIO ayant évalué l'efficacité de la rasagiline en monothérapie chez des patients *de novo* ayant une maladie de Parkinson à un stade précoce⁴,
- un suivi long terme des patients de l'étude TEMPO ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la rasagiline chez des patients ayant une maladie de Parkinson⁵,
- une étude observationnelle réalisée en Allemagne évaluant l'efficacité et la tolérance de la rasagiline en monothérapie ou en association à la lévodopa chez des patients ayant une maladie de Parkinson⁶.

Une méta-analyse a évalué l'efficacité et la tolérance de la rasagiline seule ou associée à la lévodopa, versus placebo, dans le traitement de la maladie de Parkinson.⁷

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 03/01/2010 au 02/01/2013).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées et concernent les rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction et 4.8 Effets indésirables. (cf Annexe)

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), AZILECT a fait l'objet de 137 037 prescriptions.

¹ Unified Parkinson's Disease Rating Scale

² Stocchi F, Rabey JM. Effect of rasagiline as adjunct therapy to levodopa on severity of OFF in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2011;18:1373-8.

³ Tolosa E, Stern MB. Efficacy, safety and tolerability of rasagiline as adjunctive therapy in elderly patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2012;19:258-64.

⁴ Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol.* 2011;10:415-23.

⁵ Lew MF, Hauser RA, Hurtig HI et al. Long-term efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 2010;120:404-8.

⁶ Reichmann H, Jost WH. Efficacy and tolerability of rasagiline in daily clinical use -a post-marketing observational study in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2010;17:1164-71.

⁷ Mínguez-Mínguez S, Solís-García Del Pozo J, Jordán J. Rasagiline in Parkinson's disease: a review based on meta-analysis of clinical data. *Pharmacol Res.* 2013 ;74:78-86.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la maladie de Parkinson et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.^{8,9,10,11}

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 6 octobre 2010, la place d'AZILECT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 6 octobre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ La maladie de Parkinson associe tremblements au repos, rigidité, bradykinésie ou akinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs sont associés, au cours de l'évolution, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-douloreuses et des troubles mentaux. La maladie de Parkinson s'installe habituellement de façon insidieuse, évolue sur un mode lentement progressif et se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Elle engage le pronostic vital.
- ▶ AZILECT est un traitement antiparkinsonien à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements de première ou de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AZILECT reste important dans les indications de l'AMM.

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

▶ Conditionnements

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

8 Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013;20:5-15.

9 Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Early (uncomplicated) Parkinson's disease. http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guidline_papers/EFNS_guideline_2011_Early_uncomplicated_Parkinsons_disease.pdf

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

11 Haute Autorité de Santé. Guide Parcours de Soins - Maladie de Parkinson - Juin 2014
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201204/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf

ANNEXE

Rectificatifs d'AMM survenus depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence

Rectificatif du 25/10/2010	
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction [...]</p> <p>L'administration concomitante de rasagiline et de fluoxétine ou de fluvoxamine doit être évitée (voir rubrique 4.4). Pour l'utilisation concomitante de rasagiline avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradréline (IRSNA), voir rubrique 4.8. [...]</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction [...]</p> <p>L'administration concomitante de rasagiline et de fluoxétine ou de fluvoxamine doit être évitée (voir rubrique 4.4). Pour l'utilisation concomitante de rasagiline avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradréline (IRSNA) dans les essais cliniques, voir rubrique 4.8. [...]</p>
Rectificatif du 15/11/2013	
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>L'association de rasagiline et de fluoxétine ou de fluvoxamine doit être évitée (voir rubrique 4.5). Un intervalle libre d'au moins cinq semaines doit être respecté entre l'interruption de la fluoxétine et le début d'un traitement par la rasagiline. Un intervalle libre d'au moins 14 jours doit être respecté entre l'interruption de la rasagiline et le début d'un traitement par la fluoxétine ou la fluvoxamine.</p> <p>[...]</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>L'association de rasagiline et de fluoxétine ou de fluvoxamine doit être évitée (voir rubrique 4.5). Un intervalle libre d'au moins cinq semaines doit être respecté entre l'interruption de la fluoxétine et le début d'un traitement par la rasagiline. Un intervalle libre d'au moins 14 jours doit être respecté entre l'interruption de la rasagiline et le début d'un traitement par la fluoxétine ou la fluvoxamine.</p> <p>Des troubles du contrôle des pulsions peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou des traitements dopaminergiques. Des cas similaires de troubles du contrôle des pulsions ont également été rapportés après la commercialisation de la rasagiline. Les patients doivent être régulièrement suivis à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des pulsions. Les patients et leur entourage doivent être informés des symptômes comportementaux des troubles du contrôle des pulsions observés chez les patients traités par rasagiline, incluant la compulsion, les pensées obsessionnelles, le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les comportements impulsifs et les dépenses ou les achats compulsifs.</p>

	<p>Comme la rasagiline potentialise les effets de la levodopa, les effets indésirables de la levodopa peuvent être augmentés et les dyskinésies pré-existantes peuvent être exacerbées. Une diminution de la posologie de la levodopa pourrait améliorer ces effets secondaires.</p> <p>Des cas d'hypotension ont été rapportés lors de prise de rasagiline en association à la levodopa. Les patients atteints de la maladie de Parkinson sont particulièrement vulnérables à l'hypotension à cause de leurs troubles de la marche.[...]</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>[...]</p> <p>Troubles du contrôle des pulsions</p> <p>Des symptômes tels que : jeu pathologique (compulsion au jeu), augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, hyperphagie boulimique et compulsions alimentaires peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques. Des troubles similaires incluant des troubles compulsifs, des pensées obsessionnelles et un comportement impulsif, ont été rapportés après la commercialisation de la rasagiline (voir rubrique 4.4.).</p>