



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 juin 2021

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

## 1. MANTADIX – Examen

### MANTADIX – Radiation

**Pierre Cochat, le Président.**- On passe à MANTADIX.

**Elisabeth Gattulli, pour la HAS.**- Il n’y a pas de déport sur ce dossier. Je vais rappeler Monsieur Bru.

**Pierre Cochat, le Président.**- Oui.

**Elisabeth Gattulli, pour la HAS.**- J’ai envoyé un mail.

**Pierre Cochat, le Président.**- On peut peut-être démarrer quand même.

**M<sup>me</sup> Marciano, pour la HAS.**- D’accord. Il s’agit d’une réévaluation du SMR et de l’ASMR de la spécialité MANTADIX à la demande du laboratoire, dans la population restreinte des patients atteints de la maladie de Parkinson présentant des dyskinésies induites par la lévodopa.

La spécialité MANTADIX est une capsule d’amantadine à libération immédiate. Elle dispose d’une AMM nationale dans la maladie de Parkinson depuis le 14 octobre 1987. Dans son avis de réévaluation de mai 2013, la commission avait octroyé à MANTADIX un SMR faible dans l’indication « maladie de Parkinson » et dans l’indication « syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques » et un SMR insuffisant dans l’indication « prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae A ». Seule l’indication « maladie de Parkinson » est concernée par la demande de réévaluation.

Un avis de radiation pour l’indication « syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques » sera rendu en parallèle du présent avis.

Le laboratoire revendique un SMR faible dans la maladie de Parkinson et un SMR important et une ASMR IV dans la population restreinte des patients atteints de maladie de Parkinson et qui, malgré l’adaptation des doses de lévodopa, présentent toujours des dyskinésies de milieu de doses liées à la lévodopa.

À l’appui de sa demande de réévaluation, le laboratoire a fourni une étude comparative, une méta-analyse et une revue de la littérature sur l’amantadine.

L’étude AMANDYSK est une étude de phase IV multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle, contrôlée, versus placebo, dont l’objectif était d’évaluer l’effet de l’arrêt d’un traitement par amantadine chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ayant des dyskinésies de milieu de dose induites par la lévodopa.

56 patients ont été randomisés dans l’étude, 27 dans le groupe amantadine et 29 dans un groupe placebo. 29 patients sont sortis prématurément de l’étude, essentiellement pour aggravation des dyskinésies induites par la lévodopa et aggravation du syndrome

parkinsonien : 23 patients sous placebo, 4 patients sous amantadine. Les sorties prématurées sont principalement survenues pendant la première et la deuxième semaine de traitement.

Le critère principal de l'étude était la variation entre l'inclusion et la fin de la période de traitement de 3 mois de la somme des deux sous-scores de l'échelle UPDRS évaluée par l'investigateur. Ces sous-scores, allant de zéro à quatre points, correspondent à deux items évaluant la durée des dyskinésies et l'incapacité entraînée par ces dyskinésies. La variation de la somme des deux sous-score UPDRS a été significativement plus importante dans le groupe placebo, + 1,7 point, avec un intervalle de confiance allant de 0,9 à 2,4, que dans le groupe amantadine, + 0,2 point, avec un intervalle de confiance allant de - 0,4 à 0,8. Cette différence a été également significative après ajustement sur la posologie d'amantadine, la durée de traitement, la sévérité du score de dyskinésie, l'âge et la posologie de Levodopa à l'inclusion. Les résultats sur les critères secondaires sont considérés comme exploratoires.

Concernant la tolérance, 26 patients du groupe amantadine ont rapporté au moins un événement indésirable, 27 patients dans le groupe placebo. Des chutes ont été observées dans le groupe amantadine : 11 % versus 0 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des aggravations de dyskinésie : 26 % dans le groupe amantadine versus 66 % dans le groupe placebo. Et des aggravations de la maladie de Parkinson, respectivement 26 % versus 28 %.

La méta-analyse de Kong publiée en 2017 a évalué les données d'efficacité de l'amantadine dans le traitement des dyskinésies. La recherche bibliographique a été réalisée à partir des bases PubMed, Medline et Cochrane Library sur la période 1998 à 2016. Au total, sur 289 articles issus de cette recherche, 11 études randomisées, contrôlées, versus placebo ont été sélectionnées pour l'analyse, dont l'étude AMANDYSK. Parmi ces études, 10 avaient évalué l'amantadine sous forme à libération immédiate, 4 études étaient des essais croisés.

Les résultats de cette méta-analyse sont à interpréter avec prudence, du fait notamment de la faible taille des échantillons et de l'hétérogénéité des études en termes de méthodologie, de critères d'inclusion, d'échelles d'évaluation et des posologies d'amantadine utilisées. Par ailleurs, les durées d'évaluation dans ces études ont été limitées. Pour la majorité des études, le critère d'évaluation principal d'efficacité était le score UPDRS IV et le score DRS.

L'analyse a montré une différence d'efficacité entre l'amantadine et le placebo sur le score UPDRS IV avec une différence moyenne standardisée de - 0,98 point, un intervalle de confiance de 95 % allant de - 1,35 à - 0,61. Le test d'hétérogénéité était de 55 %. La différence sur le score DRS a été de - 1,32 point, avec un test d'hétérogénéité de 81 %.

Les données de tolérance ont été mentionnées pour 7 des études incluses dans la méta-analyse. Le risque de survenue d'un effet indésirable était plus important dans le groupe amantadine que dans le groupe placebo, avec un risque relatif de 1,85, et un intervalle de confiance à 95 %, allant de 1,39 à 2,46. Chez les patients traités par amantadine à des posologies élevées, le risque relatif était de 1,97, intervalle de confiance allant de 1,46 à 2,65. Les événements indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par amantadine ont été les hallucinations visuelles, confusion, vision trouble, œdème des pieds et constipation.

Enfin, une revue de littérature publiée en 2018 sur l'amantadine dans la prise en charge des dyskinésies induites par la lévodopa a également été déposée. Deux études publiées en 2017 issues de cette revue ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'amantadine à libération prolongée dans le traitement des dyskinésies induites par la lévodopa. Ces études randomisées, en double aveugle, contrôlées, versus placebo ont été décrites dans le document préparatoire.

On va préciser aussi qu'aucune étude n'a comparé l'amantadine à libération prolongée à MANTADIX 100 mg, c'est-à-dire l'amantadine à libération immédiate.

Avant de laisser la parole à Madame Chevret et à Monsieur Clanet, qui sont nos experts pour ce dossier, je voulais mentionner le dépôt de la contribution de l'association France Parkinson auprès de la commission.

**Pierre Cochat, le Président.**- Michel, peut-être à toi.

**Michel Clanet, le Vice-Président.**- Je vais vous raconter l'histoire un petit peu singulière de l'amantadine dans le traitement de la maladie de Parkinson. D'abord, je vais commencer par la maladie de Parkinson. C'est une maladie qui atteint le système moteur, mais pas uniquement. Vous rappeler que, dans cette maladie, il y a un déficit dopaminergique des noyaux gris centraux et que le grand succès thérapeutique des années 1970 vis-à-vis de cette maladie, cela a été de démontrer que l'apport de la lévodopa améliorerait symptomatiquement la maladie.

On sait maintenant que d'une part, la lévodopa ça l'améliore effectivement, mais pendant une certaine période, parce que la maladie de Parkinson continue d'évoluer puisque c'est une maladie dégénérative. Au bout d'un certain temps de traitement, après ce qu'on appelle « la lune de miel », vont apparaître un certain nombre de complications, des complications motrices et non-motrices.

Parmi les complications motrices, il y en a qui sont directement liées au traitement par la dopa, probablement en raison d'un certain nombre de modifications qui apparaissent dans la circuiterie des noyaux gris, ce qui fait que deux types de complications apparaissent. Ce sont les fluctuations motrices avec des blocages, avec des kinésies paradoxales et puis des dyskinésies. Quand on parle des dyskinésies, en particulier celles qui vont nous intéresser aujourd'hui, ce sont des dyskinésies de milieux de dose, c'est-à-dire que les patients passent d'un état de blocage, ils prennent leurs médicaments et une à deux heures après, au moment où l'efficacité de la dopa est maximale, ils ont des dyskinésies. Ils sont parfois extrêmement agités et c'est extrêmement invalidant pour un certain nombre d'entre eux.

Voilà l'évolution globalement de la maladie, ce qui va nous permettre de parler de l'amantadine. On a découvert ses propriétés pharmacologiques. Vous savez que c'était considéré comme un antiviral. Dans les années 1960-1970, on donnait de l'amantadine pour prévenir la grippe. Dans ce contexte-là, on a traité des parkinsoniens et on a vu que certains s'amélioraient. À partir de là, on a utilisé l'amantadine au début des années 1970 et un petit peu après comme médicament qui avait un certain effet antiparkinsonien. Moins que la dopa, mais comme dans ces périodes-là, on se disait qu'il fallait retarder la mise sous dopa pour éviter qu'apparaissent les effets indésirables graves, on utilisait l'amantadine. Puis la

stratégie thérapeutique s'est développée et on a complètement arrêté d'utiliser ce médicament.

Aujourd'hui, ce médicament, d'abord, n'a pas de raison sur le plan bibliographique et de démonstration évidente pour être considéré comme médicament antiparkinsonien de première intention et du début de la maladie. Par contre, les études expérimentales dans les années 1980 ont montré que l'amantadine jouait un rôle dans les mécanismes de transmission du glutamate en particulier. C'est un antagoniste des récepteurs NMDA.

On s'est rendu compte également que les dyskinésies étaient liées vraisemblablement, entre autres choses, à des perturbations et à des anomalies synaptiques du glutamate. Par conséquent, cela a été essayé expérimentalement, puis chez l'homme, et très rapidement, les collègues qui font de la maladie de Parkinson se sont rendu compte que c'était utile et que cela diminuait les dyskinésies dopa-induites.

L'amantadine, sans essai thérapeutique majeur – et c'est bien cela le sujet –, a été utilisée dans cette indication depuis très longtemps. Depuis 2010-2013, les recommandations de la Société internationale des Parkinson et mouvements anormaux recommande, dans l'indication des dyskinésies induites par la dopa, l'utilisation de l'amantadine avec un autre médicament qui n'est pas utilisé dans ce contexte – vous comprendrez pourquoi – qui est la clozapine, qui est un neuroleptique avec des effets hématologiques graves.

J'étais responsable du pilotage du plan maladies neurodégénératives en 2014-2015 et on a été saisi par l'association France Parkinson. On a été saisi, la DGS, l'ANSM également, parce qu'il y a eu une rupture d'approvisionnement en amantadine. Cela a donné lieu à des difficultés majeures pour les patients qui prenaient ce médicament, avec un certain nombre de ces patients qui sont allés le chercher dans les pays voisins, etc.

Il y a eu finalement une action importante. On a importé un autre médicament qui s'appelle le symmetrel, qui est de l'amantadine également, à libération immédiate, et qui a fait que finalement, on a pu passer cette période. On a réussi, avec l'aide du Directeur général de la santé à ce moment-là, Benoît Vallet, à faire inscrire l'amantadine dans le décret des médicaments absolument indispensables sur lesquels il ne peut pas y avoir de rupture d'approvisionnement. Mais on s'était rendu compte également que la robustesse des études sur ce sujet n'était pas très importante pour le démontrer.

Je ne reviens pas sur les éléments méthodologiques des études qui ont été rapportés aujourd'hui et très bien. Je ne reviens pas sur les détails de l'étude AMANDYSK. Simplement, cette étude confirme que des patients traités et stabilisés avec un traitement par l'amantadine pendant plus de 6 mois, lorsqu'on arrête le traitement dans un groupe de patients, les dyskinésies s'aggravent, alors qu'elles restent stables chez les patients qui continuent de prendre le médicament. Ça, c'est le premier point.

Le deuxième point, on a deux autres études qui me paraissent importantes, parce que je crois qu'il faut réfléchir à l'amantadine en tant que molécule et non pas uniquement sur la présentation pharmaceutique du produit. Aux États-Unis, ils n'avaient pas d'amantadine à libération immédiate. Par conséquent, ils ont fait des études avec une forme à libération prolongée. Ils ont fait deux études qui sont citées dans le dossier. Ces deux études

confirment de façon indiscutable, en groupes parallèles contre placebo, que l'amantadine a une efficacité dans le traitement de ces dyskinésies dopa-induites.

Donc, je pense qu'il y a un problème. Vous allez sans doute y revenir. Sur le problème de la tolérance, on connaît les effets indésirables de ce médicament, et il peut y avoir des phénomènes confusionnels. Sachez également que les médicaments dopaminergiques chez les parkinsoniens évolués donnent eux-mêmes des hallucinations. Ce sont des choses dont les experts qui traitent ces patients ont l'habitude. Il y a une complication bizarre et que l'on n'a jamais comprise, c'est un œdème des membres inférieurs, avec un livedo reticularis qui arrive de temps en temps. Mais les experts ont l'habitude de ce genre de médicaments.

Dans le traitement des dyskinésies, qu'est-ce que l'on a par ailleurs ? On n'a pas de médicament, comme je vous l'ai dit tout à l'heure, à part la clozapine. Les seuls autres traitements que l'on a, c'est la neurochirurgie, l'implantation d'électrodes intracérébrales et la neurostimulation d'une part. D'autre part, on a des médicaments, ce qu'on appelle la duodopa, qui est un gel de dopa qu'il faut utiliser par une sonde duodénale. Ça demande une gastrostomie et la mise en place d'une sonde duodénale. Et donc c'est réservé, vous le voyez, à un certain nombre de malades. Leur utilisation et la complexité de leur utilisation est limitée.

Aujourd'hui, dans les dyskinésies dopa-induites, il est recommandé d'utiliser l'amantadine lorsqu'elle est tolérée. Si les dyskinésies sont très importantes et si les patients peuvent l'être, il faut à ce moment-là discuter de l'implantation et de la neurostimulation cérébrale profonde. Et dans quelques cas aujourd'hui également – mais avec des difficultés, il n'y en a pas beaucoup – utiliser la duodopa.

Ce sera ma conclusion. À mon avis, il faut segmenter. Dans le cadre du traitement de novo, comme antiparkinsonien mineur, je crois qu'il n'y a aucune place pour l'amantadine. Elle n'est d'ailleurs recommandée nulle part, et il n'y a pas d'étude qui démontre son efficacité dans ce contexte. À mon avis, pour le moment, sauf s'il y a de nouvelles études, c'est un SMR insuffisant.

Dans le cadre des dyskinésies induites par la dopa, je pense qu'il faut par contre considérer l'amantadine comme étant un médicament utile. À mon avis, cela vaut un SMR important dans le contexte. Par contre, c'est un médicament dans l'arsenal thérapeutique qui est très mineur à l'heure actuelle pour les dyskinésies dopa-induites, qui sont les autres comparateurs dont j'ai parlé, mais elle n'a pas d'autre comparateur médicamenteux. Et moi, je proposerai une ASMR V et, bien sûr, pas d'ISP.

Quant à la population cible, et je l'ai précisé dans mon rapport, il y a une très bonne étude qui est la cohorte COPARK, qui est faite par le groupe Parkinson du réseau F-CRIN, dans laquelle il est démontré que 10 % des parkinsoniens de cette cohorte sont traités par de l'amantadine. Il y a à peu près 180 000 parkinsoniens en France à l'heure actuelle, donc cela représente entre 18 000 et 20 000 patients.

**Pierre Cochat, le Président.** - OK. Merci beaucoup, Michel. Moi, j'avais une petite question, à la fois à Macha et à toi, sur l'étude AMANDYSK. Si j'ai bien compris, il n'y a quand même pas beaucoup de patients et puis il y en a beaucoup, plus de la moitié ou la moitié, qui sont sortis

prématurément. Si j'ai bien compris, ce sont surtout les placebos qui ont une aggravation des dyskinésies induites par la lévodopa.

**Michel Clanet, le vice-Président.-** Oui. C'est une étude dans laquelle tous les patients sont traités par amantadine pendant six mois. Ils ont un certain état neurologique. Et à ce moment-là, tu vas les randomiser. La moitié va continuer leur traitement par amantadine, et l'autre moitié va arrêter le traitement et prendre un placebo à la place. L'idée, c'est que les patients qui sont sous placebo devraient avoir une aggravation des dyskinésies, et donc tu les réévalues après trois mois. Le problème, c'est qu'un certain nombre de patients ont arrêté le traitement sous placebo parce qu'ils avaient une aggravation très importante de leur dyskinésie. Ils sont sortis de l'étude, parce qu'ils avaient une aggravation de leur dyskinésie.

**Pierre Cochat, le Président.-** OK, je comprends. Patrick Dufour.

**M. Dufour, membre de la CT.-** Oui, c'est une question à Michel. Concernant l'ASMR, je ne comprends pas bien. Là, tu viens de dire que par rapport au placebo, c'est mieux, très clairement, et tu avais donné comme alternative la neurostimulation ou bien ce gel qui nécessite la pose d'une gastrostomie, si j'ai bien compris. Par rapport à ces deux situations, c'est quand même un plus, l'amantadine, en termes de confort, donc la mettre (inaudible – 2 :19 :50) comme les autres, cela me paraît un peu bizarre.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Moi, je crois qu'il faut la mettre dans l'arsenal thérapeutique du traitement des dyskinésies. Si tu es jeune, que tu as un Parkinson qui évolue depuis six ou sept ans et que tu as de grandes dyskinésies, à ce moment-là, d'emblée, il y a une discussion de l'implantation d'une électrode dans les noyaux sous thalamiques et une neurostimulation. Si, par contre, tu es une maladie de Parkinson chez une personne âgée qui est dans une situation dans laquelle il n'est pas possible d'envisager la mise en place d'une neurostimulation, on utilise plus facilement l'amantadine, en sachant qu'il peut y avoir aussi des effets indésirables à ce médicament.

Personnellement, j'ai tendance à penser que c'est un médicament à utiliser dans le cadre de l'arsenal thérapeutique vis-à-vis des dyskinésies, mais je ne peux pas dire qu'il est supérieur. Non, il est dans le même type d'arsenal.

Dernier point, je ferai remarquer – je crois qu'il faut quand même le préciser également – que l'intérêt qui a été porté à l'amantadine est avant tout académique. Et les études ont toutes été des études académiques. Je trouve à l'heure actuelle qu'il n'y a pas de raison d'apporter une amélioration du service médical rendu dans ce contexte, dans un médicament qui est utilisé depuis longtemps dans ce contexte-là et qui est un élément de plus dans cet arsenal thérapeutique qui est modéré et limité.

**Pierre Cochat, le Président.-** OK. J'ai oublié de donner la parole à Sylvie.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Il y a aussi une contribution.

**Pierre Cochat, le Président.-** Voilà, et puis une contribution d'association de patients.

**M<sup>me</sup> Chevret, membre de la CT.-** Je voulais juste revenir sur ce schéma qui est un peu contre-intuitif, qu'ils appellent un essai en *wash-out* puisque comme vient de le dire Michel Clanet, l'objectif était de voir la réapparition de ces dyskinésies quand on arrête l'amantadine. C'est pour cela qu'à la première lecture, le bras placebo vise effectivement à montrer que quand on arrête de ce traitement, on va moins bien.

Moi, je voulais insister sur le fait que le niveau de preuve – c'est ce qu'a dit Michel Clanet en revendiquant un ASMR V dans cette sous-population – est quand même assez faible du fait de, dans l'essai, quelques petits bémols à mettre en avant. C'est un essai qui est sur un fait effectif parce que la variation du sous-score attendu était importante, mais ils ont quand même changé le calcul d'effectifs en cours de route en modifiant l'écart type qui est utilisé dans le calcul. Je trouve que c'est quand même assez inhabituel pour être souligné. Je n'ai pas vu dans l'article que l'on m'a donné les dates d'inclusion des patients par rapport à ce changement.

Ce que je voulais dire aussi, c'est que sur les sorties de l'étude, cela pose un problème dans l'évaluation du critère de jugement puisqu'il y a des données manquantes sur tous ces malades du bras placebo pour lesquels on a mis ce qu'ils appellent « la dernière mesure disponible », sans que l'on sache très bien laquelle c'est. En même temps, cette méthode d'imputation qui est critiquée, elle aurait dû diminuer la différence, je trouve, dans le bras placebo. Et en fait, la différence est quand même suffisamment importante pour que l'on n'ait pas de doute sur le fait qu'effectivement, poursuivre l'amantadine est plus efficace pour lutter contre ces dyskinésies.

Enfin, sur la méta-analyse, je voulais ajouter le fait que les auteurs ont minimisé l'hétérogénéité qu'il y a entre ces études qui sont très importantes et qui montrent, quand on voit les *forest plots*, que l'effet est surtout porté par deux études parmi la petite dizaine qui est rapportée, et qui n'est pas tellement discuté. Je ne sais pas si Michel Clanet a vu. Moi, je me suis demandé s'il y avait des éléments qui justifiaient pourquoi les bénéfiques étaient particulièrement importants dans deux seules études. C'était tout ce que je voulais ajouter.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Je ne sais pas répondre là-dessus.

**M<sup>me</sup> Iazard, pour la HAS.-** Sylvie, je crois que c'était une très ancienne étude, j'ai l'impression, avec de faibles échantillons. Je crois que c'est l'étude de 2004. Et il y avait aussi l'étude de Pahwa qui, par contre, est faite avec une forme à libération prolongée, je pense.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Il y a des études à libération prolongée, qui sont plus classiques, je dirais. Mais le problème, c'est la libération prolongée. Or il n'y a pas d'étude et il n'est pas prévu a priori pour le moment d'étude entre libération immédiate et libération prolongée, ce qui serait très utile d'une part. Et deuxièmement, il n'est pas prévu, semble-t-il, de demande d'AMM en Europe sur la libération prolongée. Troisièmement, la libération prolongée aux États-Unis vaut dix à quinze fois plus cher.

**Pierre Cochat, le Président.-** Dix à quinze fois plus cher ? Tu connais le processus de LP ? C'est bizarre que ce soit dix fois plus cher.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Justement, ils ne l'avaient pas aux États-Unis. Ils disent que la libération prolongée permet peut-être – ce qui est possible – une meilleure répartition donc une meilleure efficacité sur les dyskinésies. Mais il est commercialisé actuellement aux États-Unis à des prix beaucoup plus élevés.

**Pierre Cochat, le Président.-** OK. Serge.

**M. Kouzan, membre de la CT.-** Ma question était exactement identique à celle de Patrick...

**Michel Clanet, le vice-président.-** Il y a la contribution.

**Pierre Cochat, le Président.-** Ah oui, pardon, contribution, excuse-moi. Jean-Pierre, pas-y.

**M. Thierry, membre de la CT.-** Déjà, sur les prix américains, c'est 45 % du marché mondial du médicament, les États-Unis. Donc, ils sont quatre fois plus élevés facilement, ou deux fois et demie en moyenne, même sur les génériques.

C'est France Parkinson qui a fait la contribution. C'est une association qui a plus de trente ans, qui est agréée par le ministère de la Santé régulièrement – la dernière fois en 2019 – et qui a 16 000 soutiens et adhérents, 75 comités départementaux et 500 bénévoles. Ils ont fait une contribution très complète, notamment avec un sondage envoyé à 32 000 personnes. Ils ont eu 2 219 réponses en relation avec l'amantadine et cinq retours de témoignages de patients. Je passe assez vite sur l'impact de la maladie pour me concentrer sur l'apport de ce médicament qui est bien décrit.

Il est d'abord rappelé que MANTADIX est la seule alternative permettant de réduire de manière efficace les dyskinésies tout en maintenant l'efficacité de la dopathérapie. Les dyskinésies, Michel les a présentées. Il y a une répercussion très importante sur la qualité de vie et sur le lien social évidemment, avec aussi une fatigue physique et un amaigrissement.

Ce qui est intéressant, c'est que sur les 2 200 répondants, on voit que MANTADIX est pris progressivement en fonction de la durée de traitement sous dopamine, puisqu'elle passe de 2,3 % chez ceux qui ont été diagnostiqués depuis un à trois ans, donc 388 patients, à 31 % pour les 251 patients qui étaient diagnostiqués depuis plus de quinze ans. Au total, c'est 10,6 % des patients qui ont répondu qui sont sous MANTADIX, ce qui me paraît exactement le même chiffre que ce qui a été rapporté dans la cohorte.

Sur les conséquences positives, il y a l'amélioration de l'équilibre, qui n'est pas améliorée par d'autres traitements médicamenteux, la prise en charge des dyskinésies, bien entendu ; l'étude PREMANDYSK est citée. Il y a un impact sur les symptômes non moteurs, sur la fatigue et sur l'apathie. Il y a une très nette amélioration de la qualité de vie des personnes malades, avec une large satisfaction. La prise orale est facile et il y a une bonne observance. Il est noté un effet rebond et un risque en cas de sevrage de MANTADIX, d'où l'importance aussi de gérer la pénurie, ce que Michel a rappelé, en 2004, je crois. C'est pris en charge à 100 % dans le cadre de l'ALD 30 et il y a un impact positif sur l'entourage du patient et cela permet dans certains cas le maintien du travail et la réinsertion.

Les effets secondaires sont cités : risque de confusion, d'hallucinations, de somnolence, surtout chez les personnes âgées, d'insomnies, d'œdème et de livedo reticularis. Ça, je dois avouer que je ne sais absolument pas ce que c'est, mais je regarderai plus tard.

Sur les cinq témoignages, il y a trois patients extrêmement satisfaits et qui ne peuvent pas arrêter d'ailleurs le traitement par MANTADIX. En fin de compte, il y en a un qui a abandonné assez rapidement et un cinquième patient qui a abandonné après vingt ans de traitement des dyskinésies et il n'y a pas eu d'effet particulier à l'arrêt du traitement.

L'association de patients, évidemment, considère que MANTADIX répond parfaitement aux besoins et aux attentes des patients souffrant de dyskinésies, et donc considère que c'est le seul traitement actuellement disponible.

**Pierre Cochat, le Président.**- OK, merci. On embraye sur les autres questions. Il y avait Serge.

**M. Kouzan, membre de la CT.**- Ma question était la même que celle de Patrick. Je comprends que Michel segmente en disant que l'option numéro un est la pose d'une électrode, mais moi, j'aurais du mal à mettre une ASMR V pour les patients qui ne peuvent pas bénéficier d'une électrode, parce que cela voudrait dire que cela ne fait pas mieux que l'absence de traitement finalement, si j'ai bien compris. Je rejoins un peu Patrick dans ce questionnement.

**Michel Clanet, le Vice-Président.**- Je restais à la discussion que nous avons eue précédemment, en particulier à ce qu'a dit tout à l'heure Madame Chevret par le fait qu'incontestablement, les données que nous avons à notre disposition sont de qualité modérée. On est à la fois dans un usage et des recommandations qui sont absolument incontestables, et vous avez entendu ce que disent les patients et les experts, et puis les données qui sont modérées, avec quand même incontestablement d'abord des effets indésirables qui ne sont pas à mettre de côté complètement. C'est le premier point.

Deuxièmement, on n'a aucune idée non plus sur la durée de l'efficacité de cette thérapeutique, qui est réelle, mais on manque de données pour cela. C'est pour cela que moi, je la considère comme étant un médicament dans l'arsenal thérapeutique que nos collègues qui traitent les patients parkinsoniens ont à leur disposition à l'heure actuelle. Mais je comprends très bien, je me suis posé la question, vous l'avez vu d'ailleurs dans mon rapport. On pourrait aussi se dire que l'on pourrait apporter une ASMR IV, comme le demande le laboratoire, qui ne fournit pas beaucoup d'études faites et promues par lui. Je crois que c'est aussi très clair, ça. Ce sont toutes des études académiques.

**Pierre Cochat, le Président.**- OK. Francis.

**M. Bonnet, membre de la CT.**- Juste une question. Concernant les effets secondaires, je voulais savoir s'ils étaient dépendants de la dose comme la kétamine, dont on a discuté récemment. Et une autre question, c'était : est-ce que justement, et par analogie, il y avait un effet sur les syndromes dépressifs qui sont, je crois, associés à la maladie un peu plus fréquemment qu'ailleurs ?

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Pas d'effet antidépresseur. Effectivement, c'est en relation avec la posologie. En général, les effets indésirables sont plus particulièrement marqués à des doses plus élevées chez les patients qui sont par ailleurs plus évolués dans leur maladie. On sait très bien qu'ils sont beaucoup plus vulnérables aux effets médicamenteux également. Dernier point : l'amantadine a été utilisée aussi dans d'autres indications, sans aucune étude vraiment caractérisée, en particulier pour traiter la fatigue et les scléroses en plaque.

**Pierre Cochat, le Président.-** OK. Bernard Guillot.

**M. Guillot, membre de la CT.-** Merci pour vos rapports. J'avais plusieurs types de questions. La première, le recul est de trois mois sur l'étude de sevrage et d'observation. Cela ne paraît court parce qu'on est dans une maladie chronique. Je voulais savoir si l'efficacité se maintenait au-delà des trois mois de l'étude. C'est ma première question.

La deuxième, cela rejoint la discussion sur le SMR et l'ASMR. En 2013, on avait mis un SMR faible et compte tenu des données que l'on a aujourd'hui, je suis un peu gêné de le faire passer à de l'important parce que l'on a quand même un dossier qui est fragile. La méta-analyse, Sylvie nous a dit un petit peu ce qu'elle en pensait. Je trouve que le SMR, on peut peut-être le relever. Passer à « important », cela paraît bizarre. Même si vraiment le médicament est indispensable, on est bien convaincus par vos démonstrations.

Et par contre, moi je serais favorable de valoriser plutôt l'ASMR que le SMR, compte tenu d'abord de la nécessité du produit et de sa facilité d'utilisation, etc. Donc ça, c'était un peu ma question.

Dernière chose : qu'est-ce que l'on fait des dyskinésies sous neuroleptiques ? Cela fait partie de l'AMM. On l'a jeté avec l'eau du bain ou il faut que l'on se prononce dessus ou cela n'a aucune place et ma question est complètement *has been* ?

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Je réponds à tes trois questions. En ce qui concerne la durée, comme c'est une étude de *wash-out*, ce sont des malades qui ont déjà un traitement stable au moins six mois. Et puis ensuite, tu arrêtes le traitement. C'est difficile de considérer que les patients qui sont dans le groupe placebo, si le médicament est efficace – et d'ailleurs la preuve est qu'il y en a plus de la moitié qui ont arrêté l'étude –, tu vas les priver de traitement plus de trois mois. Tu n'es pas dans la même situation. Tu comprends ?

**M. Guillot, membre de la CT.-** Je comprends.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Par contre, moi je considère que vis-à-vis du SMR, c'est vrai que l'on est en train d'analyser l'amantadine à libération immédiate, mais je pense que la molécule amantadine, je regarde aussi les études à libération prolongée qui sont deux études classiques contre placebo d'une durée dont je ne me souviens plus exactement...

**Une intervenante.-** Douze semaines.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** C'est court, mais cela démontre qu'il y a une efficacité sur les dyskinésies. C'est vrai, je suis d'accord avec toi pour dire que ce n'est pas très robuste comme données.

Et troisième point, tu posais la question des dyskinésies induites par les neuroleptiques. Ça, c'est très clair. La réponse est très simple, c'est que cela ne marche pas. Donc il n'y a aucune indication pour les dyskinésies induites par les neuroleptiques. Cela ne marche pas.

**M. Guillot, membre de la CT.-** Mais il faudra que l'on se prononce dessus quand même, non ?

**Plusieurs intervenants.-** Non.

**M. Guillot, membre de la CT.-** Pardon, excusez-moi. Parfait, merci. C'est très clair.

**Pierre Cochat, le Président.-** Olivier.

**M. Saint-Jean, membre de la CT.-** C'est un sujet compliqué parce qu'on est confrontés à un médicament qui est largement utilisé, pour lequel on a relativement peu de preuves. Moi, je voudrais faire deux remarques. La première, c'est que je suis frappé par le fait que les patients qui sont inclus dans l'étude – et je voudrais l'avis de Michel là-dessus – sont finalement des patients jeunes, et pourquoi est-ce qu'ils n'ont pas bénéficié de ces alternatives thérapeutiques ?

Parce qu'en fait, dans la pratique, ces médicaments sont effectivement prescrits chez les parkinsoniens âgés, que globalement, on a la même gravité et les mêmes difficultés de prise en charge après 75 ou 80 ans, mais qu'en pratique clinique, on a l'impression que la tolérance à cet âge-là est finalement assez mauvaise, et que le rapport bénéfice-risque que l'on peut deviner dans l'étude, qui est une étude sur des patients « jeunes », va plutôt être beaucoup plus défavorable chez les sujets beaucoup plus âgés.

En même temps, ce que l'on observe comme effets secondaires principaux chez les sujets âgés avec cette dyskinésie, c'est effectivement la fatigue, les hallucinations et la confusion qui, dans le contexte des parkinsoniens VI, peuvent avoir plein d'origines différentes. Donc moi, je suis très gêné. En fait, c'est plus le SMR que j'aurais envie d'interroger.

Et puis la deuxième remarque que je voulais faire, c'est que dans l'étude, et sur les 56 patients, il est noté que quatre patients ont été évalués par téléphone. C'est un peu compliqué parce que les évaluations par téléphone, cela veut dire que ce n'est pas le même évaluateur que celui qui est signalé, c'est-à-dire l'investigateur. Et je voudrais savoir si 4 sur 56, cela constitue, à votre avis, un biais qui a du sens et qui peut remettre un peu en cause les résultats.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Ça fait revenir sur la fragilité des études. Encore une fois, c'est une étude purement académique qui a été faite. Et effectivement, c'est un point que tu soulèves et qui est tout à fait pertinent. Par contre, je ne sais pas si cela peut remettre en question. Je laisserai Sylvie répondre sur le sujet.

Le deuxième point, concernant les patients qui ont été inclus dans l'étude, en général, les dyskinésies apparaissent après quatre à six ans de traitement. Et je pense que les indications des unes et des autres thérapeutiques, en particulier de la stimulation cérébrale profonde, posent effectivement des questions d'accès. Sachez qu'aujourd'hui, dans la

neurostimulation, les listes d'attente en moyenne sont de six mois à un an suivant les centres experts.

Donc, je pense qu'il y a effectivement une personnalisation des indications et je pense que l'amantadine est utilisée en première intention, même chez les patients qui vont être neurostimulés. Ce que j'ai appris en discutant avec quelques experts également, c'est que parfois, malgré la neurostimulation, les dyskinésies persistent et qu'à ce moment-là, ils continuent de donner de l'amantadine à ces patients. Ce sont les seuls points auxquels je peux répondre par rapport à des remarques qui sont extrêmement pertinentes.

**M<sup>me</sup> Chevret, membre de la CT.-** Ce que je voulais ajouter, c'est que le critère de jugement, ça utilise quand même un sous-score, puisque vous avez vu qu'ils n'utilisent que les deux items qui correspondent à la dyskinésie. Ce sont des items qui sont cotés sur onze points chacun.

Il est précisé dans l'article que l'on a donné la liberté aux investigateurs d'ajouter des demi-points, soi-disant pour être plus sensibles, sans qu'il y ait vraiment d'explication dessus. Cela m'a gênée d'autant plus que, vous avez raison sur le fait que cela soit évalué par téléphone, pas par téléphone, et est-ce que cela pose question, mais est-ce que ce sous-score a été évalué vraiment dans cette pathologie ? Moi, je n'ai pas trouvé de référence claire sur sa sensibilité au changement, sa reproductibilité. Ce sont aussi des éléments dont je n'ai pas parlé, mais qui ont contribué au fait que je trouve que le niveau de preuve de cette étude n'est pas très élevé.

Enfin, je voulais juste ajouter, par rapport à une remarque de tout à l'heure, que la méta-analyse a insisté sur le fait que comme les études avaient des suivis différents, puisque cela variait de zéro à douze mois, leur objectif était de mesurer seulement le critère immédiat de dyskinésies après la dernière dose. Et la dernière dose, manifestement, on ne sait pas trop au bout de combien de temps les gens avaient pris le traitement, puisque le suivi, vous voyez, n'a pas été pris en compte. Ça, c'était aussi un élément que j'ai trouvé un peu faiblard dans cette méta-analyse.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Après, les échelles de dyskinésie, il y en a plusieurs. Il y a eu des évaluations à l'échelle. Les échelles qui ont été utilisées dans les études de l'amantadine à libération prolongée sont des échelles qui sont différentes, qui ont été recommandées par l'association internationale. L'amantadine avait d'ailleurs été utilisée comme traitement pour évaluer les échelles sur une étude qui a été faite en 2014, je crois.

**M<sup>me</sup> Chevret, membre de la CT.-** Oui. Il y a sept échelles différentes sur les dix essais qui ont été évalués dans la méta-analyse.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Je suis d'accord.

**M. Thierry, membre de la CT.-** Excusez-moi, j'ai oublié de dire que tous les patients n'acceptent pas l'indication de stimulation cérébrale profonde.

**M<sup>me</sup> Kelley.-** Malheureusement, Pierre a été déconnecté.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Valérie avait une question.

**M<sup>me</sup> Izard, pour la HAS.-** En fait, d'après ce que j'ai compris, on voudrait donner l'amantadine à des patients qui ne sont pas forcément ceux à qui l'on va faire la neurostimulation ou du duodopa. Et donc, je pense que l'on ne peut pas leur en vouloir de ne pas avoir finalement d'essai comparatif versus ces produits-là, cet acte chirurgical.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Je crois que ce qu'il faut dire, c'est qu'ils reçoivent l'amantadine, et même quand il y a la procédure neurochirurgicale, il y a la liste d'attente et puis il y a le délai. Ça prend plusieurs mois. Il y a des évaluations multidisciplinaires. Avant d'arriver à la neurostimulation, cela prend entre six mois et un an au moins.

**M<sup>me</sup> Izard, pour la HAS.-** Oui, donc cela peut être un traitement temporaire.

**Michel Clanet, le vice-président.-** Pendant cette période-là, les patients reçoivent de l'amantadine quand ils y vont, essentiellement pour les dyskinésies. En général, ils ont des fluctuations motrices par ailleurs. Il y a d'autres complications.

**M<sup>me</sup> Izard, pour la HAS.-** L'autre chose, c'est qu'effectivement, pour justifier du SMR faible qui avait été donné il y a quelques années, c'est vrai que l'on avait considéré ce niveau de preuve faible. Donc effectivement, passer du faible au important.

**Michel Clanet, le vice-président.-** Il y en a un peu plus qu'en 2014. Il y a trois études autour de l'amantadine qui renforcent un peu le dossier, même si elles sont encore un peu vulnérables.

**Pierre Cochat, le Président.-** OK, j'ai une toute dernière question, Michel. Finalement, globalement, tu estimerais à quel pourcentage celui des patients sous amantadine ?

**Michel Clanet, le vice-président.-** Il est de 10 %.

**Pierre Cochat, le Président.-** D'accord.

**Michel Clanet, le vice-président.-** Cela fait entre 16 000 et 20 000 patients.

**Pierre Cochat, le Président.-** D'accord. Donc je propose que l'on vote. On n'a pas parlé de l'ISP. Je ne sais pas si le laboratoire le demandait. Tu n'en as pas parlé, Michel, je crois ?

**Michel Clanet, le vice-président.-** Il n'y a pas d'ISP.

**Pierre Cochat, le Président.-** Et donc, tu proposais important, V. Il y a eu des discussions là-dessus. Je propose que l'on vote. On y va, Elisabeth. Désolé pour mes déconnexions accidentelles. C'est un peu la galère ce matin.

**Elisabeth Gattulli, pour la HAS.-** OK. Donc nous votons vers une dyskinésie induite par la dopamine, c'est ça ?

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui.

**Michel Clanet, le vice-président.-** Je pense qu'il faut voter dans le traitement de la maladie de Parkinson de novo, et au début, en tant qu'antiparkinsonien, c'est un SMR insuffisant.

**Pierre Cochat, le Président.**- Donc on le vote en miroir.

**Michel Clanet, le vice-président.**- On le vote en miroir. Je crois que c'est clair.

**Pierre Cochat, le Président.**- Donc, on vote effectivement, comme l'a dit Elizabeth, avec un miroir pour le Parkinson...

**Elisabeth Gattulli, pour la HAS.**- Oui, pour les autres situations en fait. OK.

**M<sup>me</sup> Putzolu, pour la HAS.**- Et la demande de radiation, vous voulez la faire en même temps dans la foulée ?

**Pierre Cochat, le Président.**- On doit la voter aussi. On peut le mettre en troisième position. Radiation : oui/non.

**M<sup>me</sup> Putzolu, pour la HAS.**- Parfait.

**Pierre Cochat, le Président.**- Mais bon, vu ce qu'a dit Michel...

**Michel Clanet, le vice-président.**- On est d'accord.

**Pierre Cochat, le Président.**- Oui.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Elisabeth Gattulli, pour la HAS.**- Dans les dyskinesies induites par la dopamine, nous avons 21 voix pour une absence d'ISP, une abstention. Concernant le SMR, nous avons 9 voix pour un SMR important, 12 voix pour un SMR modéré et une abstention. Concernant l'ASMR, nous avons 13 voix pour une ASMR V, 8 voix pour une ASMR IV et une abstention. Dans ce périmètre, nous n'avons pas d'ISP. C'est un SMR modéré et une ASMR V. Et donc, SMR insuffisant dans les autres situations cliniques, avec 21 voix et une abstention. Et concernant la radiation, 21 voix pour et une abstention.

**Pierre Cochat, le Président.**- OK, très bien. Est-ce qu'on l'adopterait sur table, celui-ci ?

**M<sup>me</sup> Putzolu, pour la HAS.**- Il n'y a pas d'urgence, comme c'est une réévaluation. Pour la rédaction du SMR insuffisant, on peut prendre le temps de le rédiger, de l'adopter à la séance prochaine dans 15 jours, si cela vous convient.

**Pierre Cochat, le Président.**- OK, ça marche.