

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

XADAGO (safinamide), antiparkinsonien

En association à la lévodopa, pas d'avantage clinique par rapport aux autres antiparkinsoniens pour contrôler les fluctuations motrices, à un stade intermédiaire ou avancé

L'essentiel

- ▶ XADAGO est un inhibiteur de la monoamine oxydase B (MAO-B) indiqué en association à une dose stable de lévodopa (L-dopa) seule ou en association avec d'autres médicaments antiparkinsoniens, chez des patients adultes atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique, fluctuants, à un stade intermédiaire ou avancé de la maladie.
- ▶ Deux études randomisées en double aveugle ont démontré son efficacité versus placebo en termes d'amélioration du temps journalier passé en phase ON sans dyskinésie ou avec dyskinésies non gênantes. Au cours de la journée, l'effet observé a été de faible pertinence clinique : le safinamide augmente de 30 à 60 minutes la durée pendant laquelle les patients sont en phase ON, sans dyskinésie ou sans dyskinésie gênante.
- ▶ C'est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des patients ayant une maladie de Parkinson présentant des fluctuations motrices sous dose stable de L-dopa .

Stratégie thérapeutique

- Après une phase de contrôle symptomatologique de la gêne fonctionnelle sous dopathérapie (L-dopa), l'état de santé du patient parkinsonien va s'aggraver du fait de la survenue de troubles moteurs dopa-induits (fluctuations motrices et dyskinésies) et de signes propres à la maladie.
- Devant les complications motrices, il convient de rechercher les médicaments susceptibles d'aggraver les périodes "off" et les dyskinésies, puis d'optimiser la dopathérapie (fractionnement de la dose quotidienne, adaptation des horaires de prise, prescription de formes galéniques différentes).
- La prise en charge thérapeutique de ces complications peut aussi motiver l'association d'un ou plusieurs autres médicaments à la lévodopa :
 - En première intention : les agonistes dopaminergiques (non dérivés ou dérivés de l'ergot de seigle), les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) ou les MAO B
 - En seconde intention : les anticholinergiques à visée anti-trémorique uniquement chez les patients sans détérioration cognitive, l'amantadine, l'apomorphine (en injections sous-cutanées discontinues ou en pompe)
- La rééducation occupe une place importante dans la prise en charge du patient Parkinsonien. Les modalités de la rééducation doivent s'adapter, même à court terme, aux aléas et aux fluctuations de la maladie.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
XADAGO représente une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des patients ayant une maladie de Parkinson intermédiaire à avancée et présentant des fluctuations motrices sous dose stable de L-dopa seule ou en association (notamment avec les agonistes dopaminergiques et COMT).
Son ajout n'est pas recommandé chez les patients présentant des dyskinésies sévères invalidantes ou diphasiques et/ou des fluctuations imprévisibles ou variables en raison de l'exclusion de ces patients des essais cliniques.

Données cliniques

- L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de safinamide 50 et 100 mg repose sur 2 études randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo : l'étude 016 (n=669) et l'étude SETTLE (n=549).
- Les patients inclus avaient des caractéristiques similaires avec une maladie de Parkinson dont le stade se situe d'intermédiaire à avancé, évoluant depuis 8 à 9 ans avec une maladie handicapante. A l'inclusion dans les 2 études, le temps moyen passé en phase ON sans dyskinésie ou avec dyskinésies non gênantes était compris entre 9,1 à 9,6 heures. Tous les patients présentaient des fluctuations motrices sous L-dopa (dosage de 600 à 800 mg selon l'étude) en monothérapie ou en association notamment avec des agonistes dopaminergiques. Les patients ont reçu une dose de safinamide 50 mg/j ou 100 mg/j (étude 016), ou une dose allant de 50 à 100 mg/j (étude SETTLE) durant 24 semaines.
- Le critère de jugement principal était identique : il s'agissait de l'augmentation moyenne du temps quotidien en phase ON sans dyskinésie ou avec dyskinésies non gênantes à 24 semaines et par rapport à valeur initiale, versus placebo, tel que rapporté dans les journaux de bord des patients.
- Les résultats des 2 études ont montré la supériorité de safinamide par rapport au placebo avec des augmentations du temps journalier en phase ON sans dyskinésie ou avec dyskinésies non gênantes de : +0,5 heures (IC 95% [0,1 ; 0,9], p=0,0054) avec safinamide 50 mg et +0,7 heures (IC 95% [0,3 ; 1], p=0,0002) avec safinamide 100 mg [étude 016] et de +0,9 heures (IC 95% [0,6 ; 1,2], p < 0,001) avec safinamide 50 à 100 mg [étude SETTLE].
- Les principaux événements indésirables observés ont été les dyskinésies (31,3% à 20,7%), les troubles psychiatriques (19,8% à 15,9%), les troubles gastro-intestinaux notamment la constipation (8,2% à 6, %) et les troubles cardiovasculaires avec HTA (8,2 % à 4,8 %). Des cataractes ont été observées chez 6,3 à 14 % des patients
- La Commission a notamment souligné :
 - des limites méthodologiques liées à une comparaison versus placebo alors qu'une étude versus un autre IMAO B, voire un ICOMT, aurait permis d'apprécier le bénéfice de l'ajout de safinamide à la L-dopa.
 - la faible pertinence clinique de l'effet observé sur le critère de jugement principal dans la mesure où le safinamide augmente de 30 à 60 minutes la durée au cours de la journée pendant laquelle les patients sont en phase ON sans dyskinésie ou sans dyskinésie gênante.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par XADAGO est modéré compte tenu de :
 - la modeste quantité d'effet observée, notamment sur l'amélioration de la durée quotidienne passée en phase ON,
 - la faible pertinence clinique de ces résultats eu égard à la méthodologie comparative versus placebo et à la population incluse dans les études.
- XADAGO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres médicaments antiparkinsoniens utilisés dans la prise en charge des fluctuations motrices au cours de la maladie de Parkinson à un stade intermédiaire ou avancé, en association à la lévodopa utilisée seule ou en association.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 7 octobre 2015 (CT-14371) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** 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 collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »