



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 7 JUILLET 2021

*Chlorhydrate d'amantadine*  
**MANTADIX 100mg, capsule**

**Réévaluation**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la prise en charge des dyskinésies induites par la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Le service médical rendu est modéré chez ces patients. Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques de la maladie.

Auparavant, le SMR était faible dans l'indication « maladie de Parkinson ».

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge des dyskinésies induites par la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

## ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Il existe peu d'interventions thérapeutiques spécifiques des dyskinésies induites par la lévodopa. En pratique clinique, les stratégies consistent à optimiser le traitement antiparkinsonien. Dans la maladie de Parkinson au stade avancée, la stimulation cérébrale profonde est efficace pour réduire les dyskinésies. L'association lévodopa-carbidopa administrée par voie entérale peut réduire la durée des périodes « off » et améliorer la durée des périodes « on » sans dyskinésie.

Les cibles non dopaminergiques pour réduire les dyskinésies font l'objet de recherches depuis de nombreuses années.

### **Place du médicament**

L'amantadine à libération immédiate, antagoniste des récepteurs du glutamate-N-méthyl-D-aspartate, reste une option thérapeutique utile dans la prise en charge des dyskinésies induites par la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Des préparations à libération prolongée ont été développées, mais ne sont actuellement pas autorisées en France.

Dans les autres situations cliniques de la maladie de Parkinson, en particulier au début de la maladie, l'amantadine à libération immédiate n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives médicamenteuses.

Motif de l'examen	Réévaluation du Service médical rendu et de l'Amélioration du service médical rendu à la demande du laboratoire
Indication concernée	Maladie de Parkinson
SMR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>MODÉRÉ</b> dans le traitement des dyskinésies induites par la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson</li> <li>- <b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de la maladie</li> </ul>
ASMR	<p>► <b>Dans la prise en charge des dyskinésies induites par la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données d'efficacité versus placebo de l'amantadine à libération immédiate dans la prise en charge à court terme des dyskinésies induites par la lévodopa,</li> </ul> <p>mais eu égard,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- au faible niveau de preuve de ces données d'efficacité et</li> <li>- au besoin médical partiellement couvert,</li> </ul> <p>la Commission considère que MANTADIX (amantadine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des dyskinésies induites par la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.</p> <p>► <b>Dans les autres situations cliniques de la maladie de Parkinson</b></p> <p>Sans objet</p>
ISP	<b>MANTADIX n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</b>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>L'amantadine à libération immédiate, antagoniste des récepteurs du glutamate-N-méthyl-D-aspartate, reste une option thérapeutique utile dans la prise en charge des dyskinésies induites par la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Des préparations à libération prolongée ont été développées, mais ne sont actuellement pas autorisées en France.</p> <p>Dans les autres situations cliniques de la maladie de Parkinson, en particulier au début de la maladie, l'amantadine à libération immédiate n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives médicamenteuses.</p>
Population cible	La population cible de MANTADIX peut être estimée au maximum à 15 000 patients.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de la spécialité MANTADIX (amantadine) 100 mg, capsule, à la demande du laboratoire, dans la maladie de Parkinson.

La spécialité MANTADIX 100 mg, capsule d'amantadine à libération immédiate dispose d'une AMM nationale dans la maladie de Parkinson depuis le 14 octobre 1987.

Dans son avis de renouvellement d'inscription et de réévaluation du SMR à la demande de la CT du 15 mai 2013<sup>1</sup>, la Commission avait octroyé à MANTADIX un SMR faible dans les indications « maladie de Parkinson » et « syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques » et un SMR insuffisant dans l'indication « prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae A ».

En mars 2014, des tensions d'approvisionnement du médicament MANTADIX 100 mg, capsule (chlorhydrate d'amantadine) ont été observées en France. Un point d'information de l'ANSM du 8 octobre 2014<sup>2</sup> mentionne que ce médicament est indispensable pour certains patients dans la maladie de Parkinson, notamment ceux ayant des dyskinésies induites par la L-Dopa. Depuis le 4 février 2016, MANTADIX est à nouveau disponible.

L'amantadine est un antagoniste non compétitif des récepteurs glutamatergiques de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA), a des effets directs et indirects dopaminergiques et présente une activité anticholinergique.

Un avis de radiation est rendu en parallèle du présent avis dans le cadre de la demande de radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour l'indication « syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques ». Seule l'indication « Maladie de Parkinson » est donc concernée par la demande de réévaluation.

## 02 INDICATIONS

---

La spécialité MANTADIX est indiquée dans le traitement de :

- 1) **la maladie de Parkinson**
- 2) syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques
- 3) 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

---

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence MANTADIX du 15 Mai 2013.

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-11115\\_MANTADIX\\_avis1\\_CT11115.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-11115_MANTADIX_avis1_CT11115.pdf)

<sup>2</sup> <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-a-disposition-de-la-specialite-Symmetrel-100-mg-gelule-pour-pallier-l-indisponibilite-de-Mantadix-100-mg-capsule-Point-d-information>

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 POSOLOGIE

---

« Dans la maladie de Parkinson :

### Monothérapie

La posologie habituelle est de 100 mg deux fois par jour lorsque Mantadix est prescrit seul.

Chez les patients pour lesquels l'amélioration clinique serait jugée insuffisante, il est possible d'augmenter la posologie jusqu'à 400 mg/jour en répartissant les prises dans la journée ; ces patients feront l'objet d'une surveillance médicale étroite.

Il n'est pas rare d'observer un déclin secondaire de l'amélioration clinique ; dans ce cas, le fait d'augmenter la posologie à 300 mg/jour peut apporter une nouvelle amélioration clinique. On peut également arrêter Mantadix pendant quelques semaines et la reprise du traitement peut être suivie chez certains patients d'une nouvelle amélioration.

### Mantadix en association avec les antiparkinsoniens

Un traitement initial comportant l'association Mantadix et lévodopa permet une amélioration rapide du patient ; Mantadix sera maintenu à 100 ou 200 mg/jour tandis que la posologie de lévodopa sera augmentée progressivement.

Mantadix ajouté à une dose stable de lévodopa apporte un bénéfice supplémentaire en atténuant les fluctuations d'effet qui apparaissent parfois avec la dopathérapie seule.

Chez les patients pour qui la dose de lévodopa doit être diminuée en raison d'effets indésirables, une amélioration peut être obtenue par l'association de Mantadix.

Chez les patients présentant des pathologies sérieuses associées ou recevant de fortes doses d'autres médicaments antiparkinsoniens, il est recommandé de débiter le traitement avec une dose de 100 mg. Après 1 à 2 semaines à la dose de 100 mg/jour, la posologie peut être augmentée à 100 mg deux fois par jour si nécessaire. »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

La maladie de Parkinson est la deuxième cause en fréquence de maladie neurodégénérative et la deuxième cause de handicap moteur d'origine neurologique chez le sujet âgé (après les accidents vasculaires cérébraux)<sup>3</sup>. D'après une étude de Santé Publique France publiée en 2018 réalisée à partir des données de remboursement de médicaments antiparkinsoniens, près de 167 000 patients étaient traités pour la maladie de Parkinson en France fin 2015, soit 2,5 patients pour 1 000 personnes<sup>4</sup>. En termes d'incidence, sur la période d'étude de 2010 à 2015, 25 842 personnes étaient nouvellement traitées, soit 0,39 pour 1 000 personnes-années. La fréquence augmentait progressivement avec l'âge jusqu'à 80 ans ; plus de la moitié des patients avaient plus de 75 ans. La cause exacte de la maladie de Parkinson n'est pas connue et serait d'origine multifactorielle combinant des facteurs génétiques et environnementaux.

L'atteinte dégénérative est multisystémique avec :

- une atteinte de la voie nigro striée dopaminergique à l'origine des symptômes cardinaux (tremblement de repos, bradykinésie/akinésie, rigidité et instabilité posturale) répondant au traitement substitutif dopaminergique

---

<sup>3</sup> Haute Autorité de Santé (HAS) - Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson – Septembre 2016  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parours\\_de\\_soins\\_parkinson.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf)

<sup>4</sup> Moisan F, Kab S, Moutengou E et al. Fréquence de la maladie de Parkinson en France. Données nationales et régionales 2010-2015. Saint-Maurice : Santé publique France 2018. Disponible sur : [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)

- une atteinte des systèmes cholinergique, noradrénergique et sérotoninergique responsables de symptômes non moteurs variables dopa-résistants (constipation, asthénie, dépression et anxiété, troubles du sommeil...).

Cette dégénérescence a pour conséquence la mort neuronale par apoptose. Le diagnostic de la maladie est difficile car les symptômes sont d'apparition insidieuse et d'évolution intermittente. Elle évolue vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

Il n'existe pas actuellement de traitement curatif de la maladie de Parkinson. La prise en charge thérapeutique initiale de la maladie est symptomatique et fonction de l'importance de la gêne fonctionnelle et de l'âge de début.

En cas de retentissement fonctionnel, les agonistes dopaminergiques seront privilégiés chez les patients de moins de 65 ans tandis que la lévodopa (L-Dopa) sera privilégiée chez le sujet âgé.

Après une période de stabilisation (phase d'état) plus ou moins longue, la situation clinique s'aggrave du fait de la survenue de complications motrices liées au traitement dopaminergique (fluctuations motrices, effets on/off, dyskinésies) et de l'apparition ou de l'aggravation de signes propres à la maladie non dopa-dépendants (liés au caractère diffus de la maladie touchant d'autres systèmes que le système dopaminergique).

Le traitement des complications motrices est un perpétuel ajustement des doses et des horaires de prise en fonction de chaque cas particulier, des variations de l'état moteur du patient au fil des mois. Il faut également tenir compte dans ces réajustements des signes non moteurs de la maladie, notamment des fluctuations thymiques, des troubles du comportement liés au traitement, de la fatigue, des troubles sensoriels et douloureux.

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 et de médicaments associés susceptibles d'aggraver les complications motrices et non motrices, et d'optimiser la dopathérapie pour tendre vers une stimulation dopaminergique continue.

Des traitements pourront alors être associés à la L-Dopa :

- en première intention, les agonistes dopaminergiques en administration orale ou transdermique, les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase, les IMAO B
- en seconde intention, les anticholinergiques à visée antitremorifique (chez les patients sans détérioration cognitive uniquement), l'amantadine (efficace dans les dyskinésies et parfois dans les fluctuations), l'apomorphine en injections sous-cutanées discontinues (indiquée dans le traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie.
- en situation de recours, en l'absence d'indication de la stimulation cérébrale profonde, l'utilisation de traitements dopaminergiques en administration continue peut être envisagée :
  - apomorphine en perfusion sous-cutanée,
  - association lévodopa-carbidopa en perfusion entérale.

La prise en charge des dyskinésies induites par la lévodopa peut nécessiter une stimulation cérébrale profonde ou l'administration par voie entérale de lévodopa/carbidopa.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques dans l'indication afin notamment de limiter les complications motrices liées au traitement dopaminergique.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents a été faite dans le champ de l'indication « Maladie de Parkinson ». Les comparateurs cliniquement pertinents du MANTADIX (amantadine) sont les médicaments indiqués et utilisés chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

En France, il n'existe de pas de traitement spécifiquement indiqué dans la prise en charge des dyskinésies induites par la L-dopa. La stimulation cérébrale profonde et l'administration par voie entérale de lévodopa/carbidopa peuvent être utilisées dans ces situations cliniques.

### 05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
<b>Dopamine ± inhibiteurs de la dopa - décarboxylase</b>				
MODOPAR (lévodopa, chlorhydrate de bensérazide) <i>ROCHE</i> <i>Et ses génériques</i>	Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative.	05/10/2016 (RI)	Important	Sans objet
SINEMET (levodopa, carbidopa) <i>ORGANON</i> <i>FRANCE</i> <i>Et ses génériques</i>	Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative.	03/06/2015 (RI)	Important	Sans objet
DUODOPA (levodopa, carbidopa) <i>ABBVIE</i>	Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper ou dyskinésies sévères et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants	26/04/2006 (Ins.)	Important	ASMR IV en termes d'efficacité chez les patients parkinsoniens en échec des autres thérapeutiques médicamenteuses.
<b>Agonistes dopaminergiques</b>				
SIFROL (pramipexole) et ses génériques	Indiqué chez l'adulte pour le traitement des symptômes et signes de la maladie de Parkinson idiopathique, en monothérapie (sans lévodopa)	20/05/2015 (RI)	Important	Sans objet

<i>Boehringer Ingelheim</i>	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 »)			
REQUIP (ropinirole) <i>GlaxoSmithKline</i> et ses génériques	Maladie de Parkinson dans les conditions suivantes : [...] - 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 »).	20/05/2015 (RI)	Important	Sans objet
NEUPRO (rotigotine) <i>UCB Pharma</i>	indiqué en monothérapie (sans lévodopa) pour le traitement des signes et symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique, ou en association avec la lévodopa, quand, au cours de l'évolution de la maladie, jusqu'aux stades avancés, les effets de la lévodopa s'atténuent ou deviennent irréguliers et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effet « on-off »).	17/06/2015 (RI)	Important	Sans objet
TRIVASTAL (piribédil) <i>Servier</i>	« Traitement de la maladie de Parkinson : - soit en monothérapie, - soit en association avec la dopathérapie d'emblée ou secondairement. »	25/10/2017 (RI)	Important	Sans objet
PARLODEL (bromocriptine) <i>Meda Pharma</i> et ses génériques	Maladie de Parkinson [...] Association en cours d'évolution de la maladie en cas de : - diminution de l'effet de la lévodopa ; - fluctuations de l'effet thérapeutique de la dopathérapie et autres phénomènes apparaissant après plusieurs années de traitement par la lévodopa : dyskinésies, dystonies douloureuses.	30/11/2016 (RI)	Important	Sans objet
APOKINON (apomorphine) <i>AGUETTANT</i> et ses génériques	Traitement des fluctuations motrices (phénomène on-off) chez les patients atteints de la maladie de parkinson insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale.	11/01/2017 (RI)	Important	Sans objet



<b>inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (ICOMT)</b>				
COMTAN (entacapone) <i>Novartis Pharma</i> et ses génériques	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.	03/05/2017 (RI)	Important	Sans objet
TASMAR (tolcapone) <i>Meda Pharma</i> Et son générique	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 COMT. En raison du risque d'insuffisance hépatique aiguë, potentiellement mortelle, Tasmар ne doit pas être considéré comme un traitement d'appoint de la lévodopa/bensérazide ou de la lévodopa/carbidopa de première intention.	20/01/2016 (RI)	Faible	Sans objet
ONGENTYS (opicapone) <i>BIAL</i>	Ongentys est indiqué en association aux préparations à base de lévodopa/d'inhibiteurs de la DOPA décarboxylase (IDDC) comme traitement chez les patients adultes souffrant de la maladie de Parkinson et présentant des fluctuations motrices de fin de dose, non stabilisés sous ces associations	23/01/2019 (Ins.)	Important	Sans objet
<b>Agonistes dopaminergiques + ICOMT</b>				
STALEVO (levodopa, carbidopa, entacapone) <i>NOVARTIS</i>	STALEVO est indiqué dans le traitement des patients 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 dopadécarboxylase (DDC).	22/07/2015 (RI)	Important	Sans objet
<b>inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO B)</b>				

DEPRENYL et ses génériques (chlorhydrate de sélégiline) <i>Centre spécialités Pharmaceutiques</i>	Traitement de la maladie de Parkinson : 1) En monothérapie : au début de la maladie, la 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.	22/02/2017 (RI)	Important	Sans objet
AZILECT et ses génériques (mésilate de rasagiline) <i>Lundbeck</i>	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.	22/07/2015 (RI)	Important	Sans objet
XADAGO (safinamide) <i>Zambon</i>	Xadago est 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 (MP) idiopathique fluctuants à un stade intermédiaire ou avancé de la maladie	07/10/2015 (Ins.)	Compte tenu de : - la modeste quantité d'effet observée, notamment sur l'amélioration de la durée quotidienne passée en phase ON - et de la faible pertinence clinique de ces résultats eu égard à la méthodologie comparative versus placebo et à la population incluse dans les études, la Commission considère que le SMR par XADAGO [...] est modéré	Au vu des données disponibles et en l'absence de donnée comparative vs comparateurs actifs, XADAGO n'apporte pas d'ASMR (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
<b>Anticholinergiques</b>				
AKINETON LP (chlorhydrate de bipéridène) <i>DB PHARMA</i>	maladie de Parkinson syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques	05/10/2016 (RI)	Faible dans l'indication « maladie de Parkinson » Important dans l'indication « syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques »	Sans objet
ARTANE (chlorhydrate de trihexyphénydyle) <i>SANOFI-AVENTIS FRANCE</i>	maladie de Parkinson syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques	05/10/2016 (RI)	Faible dans l'indication « maladie de Parkinson » Important dans l'indication « syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques »	Sans objet

PARKINANE LP (chlorhydrate de trihexyphénidyle) <i>EiSAI</i>	maladie de Parkinson syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques	05/10/2016 (RI)	Faible dans l'indication « maladie de Parkinson » Important dans l'indication « syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques »	Sans objet
LEPTICUR (chlorhydrate de tropatépine) SANOFI AVENTIS <i>France</i>	LEPTICUR 10 mg/2 ml : - correction initiale d'urgence des manifestations aiguës de type extrapyramidal induites par les neuroleptiques. LEPTICUR 10 mg comprimé : - syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques	20/05/2015 (RI)	Important	Sans objet

\*classe pharmaco-thérapeutique, ASMR : amélioration du service médical rendu, Ins : inscription, RI : renouvellement d'inscription, SMR : service médical rendu

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

La stimulation cérébrale profonde<sup>5</sup> est réservée aux patients atteints de la maladie de Parkinson dont la qualité de vie est altérée du fait du mauvais contrôle médicamenteux de l'état moteur (dyskinésies invalidantes liées au traitement médicamenteux et fluctuations de l'effet thérapeutique).

### ► Conclusion

**Dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission, périmètre limité au traitement des dyskinésies induites par la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson**, les comparateurs cliniquement pertinents sont la stimulation cérébrale profonde et l'association lévodopa/carbidopa administrée par voie entérale.

**Dans les autres situations cliniques de la maladie**, les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments cités dans le tableau.

<sup>5</sup> principalement au niveau des régions du noyau subthalamique (SCP-NST) ou du globus pallidus interne (SCP-GPi)

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM

La spécialité MANTADIX (amantadine) ne dispose pas d'une AMM aux USA et est actuellement uniquement commercialisée en France.

L'amantadine sous forme de capsule à libération prolongée, GOCOVRI 68,5 mg et 137 mg, du laboratoire ADAMAS Pharmaceuticals a récemment été approuvée par la FDA (cf. 8.1.3 Autres données) :

- dans le traitement des dyskinésies chez des patients atteints de la maladie de Parkinson recevant un traitement par lévodopa, avec ou sans traitement dopaminergique concomitant (AMM du 24/08/2017) et
- en traitement d'appoint chez des patients traités par lévodopa/carbidopa présentant des périodes « off » (AMM de 01/02/2021)

Aucune étude n'a comparé GOCOVRI 68,5 mg et 137 mg (amantadine à libération prolongée) à MANTADIX 100 mg (amantadine à libération immédiate).

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DANS LA MALADIE DE PARKINSON

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	Avis du 9 mars 2000 Réévaluation du service médical rendu
<b>Indication</b>	<i>Maladie de Parkinson</i> <i>Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques</i> <i>Prophylaxie de courte durée de la grippe à virus A, chez les malades à haut risque n'ayant pas été vaccinés</i>
<b>SMR</b> (libellé)	Faible
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet
<b>Population cible</b>	Sans objet
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	Avis du 14 février 2001 Réévaluation du service médical rendu
<b>Indication</b>	<i>Maladie de Parkinson</i> <i>Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques</i>
<b>SMR</b> (libellé)	Modéré
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet
<b>Population cible</b>	Sans objet
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	Avis du 2 avril 2003 Réévaluation du service médical rendu dans l'ensemble des indications
--	---

<b>Indication</b>	<i>Maladie de Parkinson Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques Prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae A</i>
<b>SMR</b> (libellé)	Modéré dans l'indication <i>Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques</i> Faible dans l'indication <i>Prophylaxie de courte durée de la grippe à virus A, chez les malades à haut risque n'ayant pas été vaccinés</i>
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet
<b>Population cible</b>	Sans objet
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	Avis du 15 novembre 2006 <sup>6</sup> Renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux
<b>Indication</b>	<i>Maladie de Parkinson Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques Prophylaxie de courte durée de la grippe à virus A, chez les malades à haut risque n'ayant pas été vaccinés</i>
<b>SMR</b> (libellé)	Modéré dans l'indication <i>Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques</i> Faible dans l'indication <i>Prophylaxie de courte durée de la grippe à virus A, chez les malades à haut risque n'ayant pas été vaccinés</i>
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet
<b>Population cible</b>	Sans objet
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	15 mai 2013 Renouvellement d'inscription et réévaluation du service médical rendu à la demande de la Commission de la transparence
<b>Indication</b>	«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 <u>dues exclusivement au virus influenzae A.</u> Son utilisation est préconisée <u>lors de l'apparition</u> d'un foyer grippal, supposé ou prouvé à Myxovirus influenzae A. En particulier : <ul style="list-style-type: none"> <li>- dans des collectivités et établissements de long séjour ;</li> <li>- chez les adultes à haut risque, notamment les sujets âgés, insuffisants respiratoires ou cardiaques ;</li> <li>- chez les enfants à risques : insuffisants cardiaques, immunodéprimés ou atteints d'asthme sévère ou de mucoviscidose.</li> </ul> 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 ».

<sup>6</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence MANTADIX du 15 novembre 2006.

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3032\\_mantadix\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3032_mantadix_.pdf)

<b>SMR</b> (libellé)	Le service médical rendu par MANTADIX est faible dans les indications « maladie de Parkinson » et « syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques » et 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.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Selon le guide du parcours de soins de la HAS dans la maladie de Parkinson, la stratégie thérapeutique est la suivante :</p> <p><u>Traitement médicamenteux des troubles moteurs au stade de début :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en l'absence de retentissement moteur, les traitements médicamenteux antiparkinsoniens ne sont pas indispensables.</li> <li>- lorsque la gêne est minime, peuvent être utilisés en fonction du symptôme prédominant et de l'âge : <ul style="list-style-type: none"> <li>• des inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO B)</li> <li>• des agonistes dopaminergiques</li> <li>• de l'amantadine (niveau de preuve faible)</li> <li>• des anticholinergiques (effet sur le tremblement uniquement)</li> </ul> </li> <li>- lorsqu'il existe un retentissement fonctionnel, l'âge du patient conditionne le traitement : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• chez le sujet âgé, la L-dopa peut être utilisée en première intention.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Traitement médicamenteux des troubles moteurs au stade avancé :</u></p> <p>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 :</p> <p>En première intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les agonistes dopaminergiques <ul style="list-style-type: none"> <li>• non dérivés de l'ergot de seigle en première intention</li> <li>• dérivés de l'ergot de seigle</li> </ul> </li> <li>- les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase</li> <li>- les IMAO B.</li> </ul> <p>En seconde intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les anticholinergiques à visée antitremorique uniquement, chez les patients sans détérioration cognitive uniquement.</li> <li>- l'amantadine, parfois efficace dans les dyskinésies sous lévodopa et les fluctuations.</li> </ul>
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande de réévaluation, le laboratoire a fourni trois publications issues d'une recherche bibliographique effectuée à partir des bases de données Embase et Medline :

- l'étude AMANDYSK de Ory-Magne et al. publiée en 2014<sup>7</sup>, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'amantadine à long terme chez des patients atteints de maladie de Parkinson présentant des dyskinésies induites par la lévodopa ;
- la méta-analyse de Kong et al. publiée en 2017<sup>8</sup> évaluant les données récentes concernant l'efficacité de l'amantadine dans le traitement de la dyskinésie dans la maladie de Parkinson.
- une revue de la littérature publiée en 2018<sup>9</sup> sur le mécanisme d'action, la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'amantadine dans le traitement des dyskinésies induites par la lévodopa. Au total, 17 études publiées entre 1998 et 2017 ont été identifiées : 10 études concernaient l'amantadine à libération immédiate, 4 études concernaient l'amantadine à libération prolongée et 3 études concernaient l'amantadine administrée par voie intraveineuse.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Rappel des données d'efficacité évaluées par la CT en mai 2013

Deux revues Cochrane publiées en 2003 avaient été déposées auprès de la Commission :

- une première revue<sup>10</sup> a évalué l'efficacité et la tolérance de l'amantadine en monothérapie ou en traitement adjuvant chez des patients ayant une maladie de Parkinson. Six études randomisées, contrôlées versus placebo ont été incluses dans l'analyse. Au total, 215 patients avaient reçu de l'amantadine ou un placebo (avec ou sans lévodopa ou médicament anticholinergique) pendant 6 à 64 semaines. Les auteurs concluent à l'insuffisance de preuves d'efficacité de l'amantadine dans le traitement de la maladie de Parkinson.

- une deuxième revue<sup>11</sup> a évalué l'efficacité et la tolérance de l'amantadine en traitement adjuvant dans le traitement des dyskinésies chez 53 patients parkinsoniens ayant des complications motrices induites par la lévodopa. Trois études randomisées, double aveugle, en cross-over, contrôlées versus placebo ont été incluses dans l'analyse. Les auteurs concluent à une absence de preuves d'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>12</sup> publiée en 2012 avait également été déposée. La recherche bibliographique avait été réalisée à partir notamment des bases PubMed (1990-2010), Medline (1966-2010) et Embase (1974-2010). L'objectif était de comparer 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 études cliniques contrôlées versus placebo auxquelles 253 patients ont participé ont été incluses dans cette méta-analyse. L'analyse a montré une diminution significative de la différence moyenne standardisée (DMS) des scores UPDRS IV - United Parkinson Disease Rating Scale (DMS -1,10, IC<sub>95%</sub> [-1,92 ; -0,28], p = 0,009) et celle des scores UPDRS III (DMS -0,41, IC<sub>95%</sub> [-0,69 ; -0,12], p = 0,005) après traitement par amantadine, à court terme. Les résultats de cette méta-analyse sont à interpréter avec prudence ; la publication mentionne un éventuel biais de publication et un test d'hétérogénéité significatif.

La plus récente des études incluses dans cette méta-analyse est l'étude de Wolf<sup>13</sup>, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant l'effet de l'arrêt d'un traitement par amantadine

<sup>7</sup> Ory-Magne et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology* 2014; 82:300-307.

<sup>8</sup> Kong et al. An updated meta-analysis of amantadine for treating dyskinesia in Parkinson's disease. *Oncotarget* 2017, Vol.8, (No.34), pp: 57316-57326.

<sup>9</sup> Perez-Lloret et al. Efficacy and safety of amantadine for the treatment of L-DOPA induced dyskinesia. *J Neural Transm* 2018 Aug; 125(8): 1237-1250.

<sup>10</sup> Crosby NJ, Deane K, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1): Art. No. : CD003468.

<sup>11</sup> Crosby NJ, Deane K, Clarke CE. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2) : Art. No.: CD003467.

<sup>12</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.

<sup>13</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.



sur les dyskinésies induites par la lévodopa chez des patients parkinsoniens. Après avoir suivi un traitement stable par amantadine pendant au moins un an, les 32 patients inclus dans l'étude sont passés à un traitement par amantadine ou placebo, en double-aveugle, pendant une période de trois semaines. Le critère principal d'évaluation était la variation du score UPDRS IV (items 32 et 33) entre le début et la fin des trois semaines de traitement. Il a été observé une augmentation significative des dyskinésies dans le groupe placebo (3,06, IC<sub>95%</sub> [2,1 ; 4,03] à l'inclusion ; 4,28, IC<sub>95%</sub> [3,1 ; 5,4] à 3 semaines de traitement, p = 0,02). Aucune différence significative n'a été observée dans le groupe amantadine (respectivement 3,2, IC<sub>95%</sub> [2,1 ; 4,4] et 3,6, IC<sub>95%</sub> [2,3 ; 4,8]).

## 8.1.2 Nouvelles données d'efficacité

### 8.1.2.1 Etude AMANDYSK évaluant l'effet de l'arrêt d'un traitement par amantadine

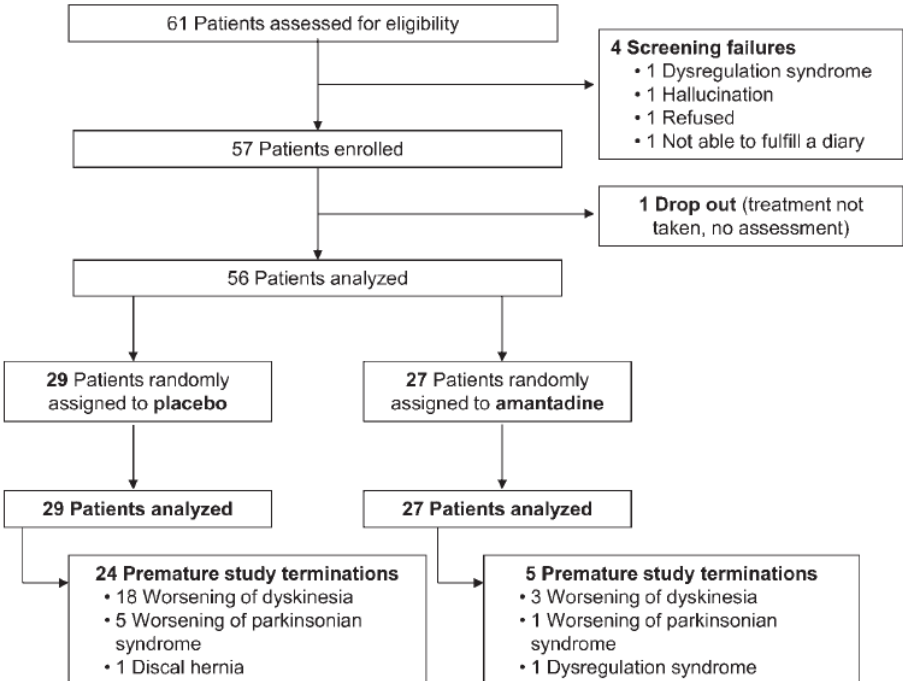
<b>Référence</b>	<b>Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, et al. Withdrawing amantadine in dyskinitic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. <i>Neurology</i> 2014; 82:300-307</b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT00632762
<b>Objectif principal de l'étude</b>	L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet de l'arrêt d'un traitement par amantadine chez des patients atteints de la maladie de Parkinson ayant des dyskinésies de pic de dose induites par la lévodopa
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase 4, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en bras parallèles, contrôlée versus placebo.
<b>Date et durée de l'étude</b>	Dates de recrutement (1 <sup>ère</sup> patient inclus - dernier patient inclus) : Novembre 2007 – Juillet 2011 Etude réalisée dans 8 centres en France
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- patient âgé de 30 à 80 ans</li> <li>- patient atteint d'une maladie de Parkinson idiopathique</li> <li>- patient présentant des dyskinésies de milieu de dose sous lévodopa</li> <li>- patient recevant une posologie d'amantadine de plus de 200 mg/j depuis plus de 6 mois pour des dyskinésies liées à la lévodopa</li> <li>- patient ayant rapporté une amélioration subjective de leurs dyskinésies sous amantadine</li> <li>- patient avec un score MMSE<sup>14</sup> &gt; 24</li> <li>- patient ne présentant pas de problèmes cognitifs pouvant nuire à leur compréhension et à leur participation au protocole</li> <li>- les patients ayant eu une stimulation cérébrale profonde sous-thalamus (opérés depuis plus de 3 ans) pouvaient être inclus à condition que la stimulation soit ≥ 3 mois</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- patient atteint de maladie de Parkinson atypique ou induit par un médicament</li> <li>- score de Hoehn et Yahr<sup>15</sup> ≥ 4 durant les phases « ON »</li> <li>- dyskinésies sévères : somme des 2 sous-scores relatifs aux dyskinésies de l'échelle de l'Unified Parkinson Disease Rating Scale<sup>16</sup> (UPDRS) &gt; 6 malgré un traitement à l'amantadine</li> <li>- patient recevant un traitement par stylo injecteur d'Apokinin (sauf si ce traitement entre dans un schéma thérapeutique à heures fixes)</li> <li>- patient recevant des antipsychotiques, inhibiteurs de la cholinestérase qui pourraient influencer les dyskinésies</li> <li>- patient présentant une démence ou une psychose dopaminergique évolutive</li> <li>- dyskinésie diphasique</li> <li>- dépression grave</li> <li>- hallucinations</li> <li>- patient ayant subi une chirurgie fonctionnelle pour leur maladie de Parkinson</li> </ul>

<sup>14</sup> Mini Mental State Examination (MMSE). Test comportant un score maximum de 30 points et visant à évaluer la capacité cognitive du patient en contexte clinique. Les paramètres évalués sont l'orientation, l'attention, la mémoire et le langage.

<sup>15</sup> Echelle de Hoehn et Yahr (1967) qui évalue de 0 à 5 le stade de la maladie de Parkinson idiopathique (0=normal, 5=grabataire).

<sup>16</sup> L'échelle UPDRS sert de mesure pour quantifier la progression de la maladie de Parkinson et l'efficacité du traitement. Cette échelle comporte 6 sections. La section III correspond à l'analyse motrice, elle comporte 14 items cotés en 5 points, allant de 0 point (normal) à 4 points (perturbation maximale).



<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	 <pre> graph TD     A[61 Patients assessed for eligibility] --&gt; B[57 Patients enrolled]     A --&gt; C[4 Screening failures • 1 Dysregulation syndrome • 1 Hallucination • 1 Refused • 1 Not able to fulfill a diary]     B --&gt; D[56 Patients analyzed]     B --&gt; E[1 Drop out (treatment not taken, no assessment)]     D --&gt; F[29 Patients randomly assigned to placebo]     D --&gt; G[27 Patients randomly assigned to amantadine]     F --&gt; H[29 Patients analyzed]     H --&gt; I[24 Premature study terminations • 18 Worsening of dyskinesia • 5 Worsening of parkinsonian syndrome • 1 Discal hernia]     G --&gt; J[27 Patients analyzed]     J --&gt; K[5 Premature study terminations • 3 Worsening of dyskinesia • 1 Worsening of parkinsonian syndrome • 1 Dysregulation syndrome] </pre>
<p><b>Traitements étudiés</b></p>	<p>Les patients traités par amantadine ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe amantadine :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- poursuite du traitement par MANTADIX (amantadine) ≥ 200mg/j par voie orale (capsule de 100mg)</li> </ul> <p><u>Groupe placebo :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- passage progressif au placebo (capsule de monohydrate de lactose) par voie orale via une réduction de 100 mg/j tous les 2 jours pour éviter le risque de rebond ou d'apparition de symptômes de type hyperthermique potentiellement causés par un sevrage brutal.</li> </ul> <p><u>Traitements concomitants :</u> lévodopa, et autres traitements antiparkinsoniens stables pendant la durée de l'étude</p>
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p><b><u>Variation entre l'inclusion et la fin de la période de traitement (3 mois) de la somme de 2 sous-scores de l'échelle « Unified Parkinson Disease Rating Scale » (UPDRS) relatifs aux dyskinésies, évalués par l'investigateur</u></b></p> <p>Ces sous-scores correspondent à 2 items :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- item 32 évaluant la durée des dyskinésies <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 [aucune]</li> <li>• 1 [1 à 25% de la journée]</li> <li>• 2 [26 à 50% de la journée]</li> <li>• 3 [51 à 75% de la journée]</li> <li>• 4 [76 à 100% de la journée]</li> </ul> </li> <li>- item 33 évaluant l'incapacité entraînée par les dyskinésies <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 [aucune incapacité]</li> <li>• 1 [incapacité légère]</li> <li>• 2 [incapacité modérée]</li> <li>• 3 [incapacité sévère]</li> <li>• 4 [incapacité complète].</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés évalués par l'investigateur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le taux de « répondeurs », patients présentant une aggravation des symptômes dyskinétiques (augmentation de ≥ 1 point des sous-scores « durée » [item 32] et « incapacité » [item 33] de l'UPDRS) ;</li> <li>- le taux de sorties prématurées de l'étude en lien avec une aggravation des symptômes dyskinétiques ;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- la sévérité des dyskinésies induites par la lévodopa évaluée grâce au score AIMS<sup>17</sup> (<i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>) en phase ON (soit deux heures après la prise de lévodopa matinale) , en situation de repos et en situation de stress.</li> <li>- temps passé en phase « ON » avec dyskinésies gênantes induites par la lévodopa</li> <li>- temps passé en phase « ON » sans dyskinésies gênantes induites par la lévodopa</li> <li>- temps passé en phase « OFF » durant la journée, mesuré à l'aide de carnets remplis un jour sur deux</li> <li>- score UPDRS III durant la phase « ON »</li> <li>- score à l'échelle d'apathie<sup>18</sup></li> <li>- score à l'échelle de sévérité de fatigue<sup>19</sup> (<i>FSS fatigue scale severity</i>)</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	La taille de l'échantillon (54 patients) a été déterminée de façon à démontrer une différence entre les deux groupes de 1,5 point sur le critère de jugement principal, en faveur du groupe amantadine (écart type de 2,2 points) avec une puissance de 80 % au risque 5 %.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u>  Pour le critère de jugement principal, une première analyse par régression linéaire non ajustée a été réalisée. Une seconde analyse a été réalisée en utilisant une régression linéaire avec des variables explicatives (posologie d'amantadine, sévérité du score de dyskinésie [items 32+33 UPDRS IV], âge et posologie de lévodopa).  Pour le taux de répondeurs, un test du chi 2 a été utilisé.  Le score UPDRS et les autres scores quantitatifs ont été étudiés par régression linéaire.  Les tests utilisés étaient unilatéraux avec un risque <math>\alpha</math> de 5% pour le critère de jugement principal, et bilatéraux avec le même niveau de risque pour les critères de jugement secondaires.</p> <p><u>Population d'analyse</u>  Les analyses ont été réalisées sur la population ITT (intention de traiter), correspondant aux patients randomisés et ayant au moins une valeur post randomisation disponible pour l'évaluation du critère principal de l'étude. Les données manquantes ont été gérées en imputant la dernière valeur post randomisation disponible (LOCF).</p>

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

Au total, 57 patients ont été inclus dans l'étude ; 56 patients ont été randomisés : amantadine (n=27), placebo (n=29).

Vingt-neuf patients sont sortis prématurément de l'étude pour : aggravation des dyskinésies induites par la lévodopa (placebo n=18 ; amantadine n=3), aggravation du syndrome parkinsonien (placebo n=5 ; amantadine n=1), hernie discale (amantadine n=1) et syndrome de dysrégulation (placebo n=1).

Les sorties sont principalement survenues pendant la 1<sup>ère</sup> semaine de traitement (52 % des patients, soit 15/29) et la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement (28 % des patients soit 8/29) ; 56 patients ont pu être évalués pour le critère principal (4 patients par entretien téléphonique)

<sup>17</sup> Echelle de mesure des mouvements involontaires anormaux composée de 12 items évaluant la sévérité des dyskinésies. Cette échelle comporte 5 sections composées de plusieurs items avec des scores allant de 0 (normal) à 4 points (perturbation maximal).

<sup>18</sup> L'échelle d'apathie de Marin et al. est composée de 18 items cotés de 1 à 4. Le score global évolue de 18 à 72 en fonction de la sévérité de l'apathie.

<sup>19</sup> Debouverie et al. Echelles et classifications. Rev Neurol 2002 ; 158(11) : 113943. Il s'agit d'un court questionnaire de 9 questions auxquelles le patient répond sur une échelle de type Likert allant de 1 à 7. Plus le résultat est élevé, plus forte est la fatigue.

## ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 1 - Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude (population ITT)

Caractéristiques des patients	Groupe Placebo (N =29)	Groupe Amantadine (N = 27)	Total (N=56)
<b>Age, (année)</b>			
Moyenne (ET)	66,4 (7,3)	61,3 (7,3)	64,0 (7,7)
<b>Durée de la maladie de Parkinson, années</b>			
Moyenne (ET)	14,4 (5,2)	12,8 (8,0)	13,6 (6,7)
<b>Durée des dyskinésies, années</b>			
Moyenne (ET)	6,5 (3,9)	6,2 (5,0)	6,3 (4,4)
<b>Durée du traitement par amantadine, années</b>			
Moyenne (ET)	2,7 (2,7)	4,3 (5,1)	3,4 (4,1)
<b>Posologie moyenne d'amantadine, mg/j</b>			
Moyenne (ET)	272 (64)	244 (64)	259 (65)
<b>Durée du traitement par lévodopa, années</b>			
Moyenne (ET)	12,9 (5,3)	10,7 (6,7)	11,8 (6,0)

ET : écart-type

## ► Critères de jugement principal

La variation de la somme des 2 sous-scores UPDRS relatifs aux dyskinésies à 3 mois a été significativement plus importante dans le groupe placebo (+1,7 points IC<sub>95%</sub> [0,9 ; 2,4]) que dans le groupe amantadine (+0,2 point IC<sub>95%</sub> [-0,4 ; 0,8] ; p=0,003), (cf. Tableau 2).

Tableau 2 - Synthèse des résultats sur le critère de jugement principal de l'étude à 3 mois (ITT)

	Groupe Placebo (N =29)	Groupe Amantadine (N = 27)
<b>A l'inclusion</b>		
<b>Somme des 2 sous-scores UPDRS relatifs aux dyskinésies*</b>		
Moyenne (ET)	3,2 (1,5)	3,1 (1,7)
<b>Score UPDRS III (durant la phase ON)**</b>		
Moyenne (ET)	17,2 (8,1)	17,3 (8,2)
<b>A 3 mois</b>		
<b>Variation de la somme des 2 sous-scores UPDRS dyskinésies</b>		
Moyenne	+ 1,7	+ 0,2
IC95%	[0,9 ; 2,4]	[-0,4 ; 0,8]
p	0,003	

\*Score de 0 à 8

\*\*Score de 0 à 56

Cette différence a été statistiquement significative après ajustement sur la posologie d'amantadine, la durée de traitement, la sévérité du score de dyskinésie, l'âge et la posologie de lévodopa à l'inclusion.

Les patients sortis de l'étude en raison de l'aggravation des dyskinésies (18 dans le groupe placebo, 3 dans le groupe amantadine) ont présenté en moyenne une augmentation de 2,5 points de la somme des 2 sous-scores UPDRS relatifs aux dyskinésies (n=21 ; IC<sub>95%</sub> [1,7 ; 3,3]) dans un délai médian de 7 jours.

## ► Critères de jugement secondaires et autres critères de jugement exploratoires, sans gestion de la multiplicité des tests

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats des critères secondaires sont considérés comme purement exploratoires.

### Taux de répondeurs

La proportion de patients avec aggravation des symptômes dyskinétiques (augmentation  $\geq 1$  point de la somme des 2 sous-scores UPDRS relatifs aux dyskinésies) a été de 58,6 % dans le groupe placebo et de 40,7 % dans le groupe amantadine.

Pourcentage de patients sortis prématurément de l'étude en lien avec une aggravation des symptômes dyskinétiques

Le taux de sorties prématurées de l'étude pour aggravation des symptômes dyskinétiques a été de 62,1 % dans le groupe placebo et de 11,1 % dans le groupe amantadine.

Score AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale)

Le score AIMS à 3 mois était disponible pour 48 patients parmi les 56 patients randomisés. Les patients traités par placebo ont présenté une variation du score AIMS en conditions de repos de +2,9 points (versus 0,0 point dans le groupe amantadine) et de +2,6 points (versus +0,1 point dans le groupe amantadine) en conditions de stress par rapport aux patients traités par amantadine.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau 3.

**Tableau 3 - Synthèse des résultats de l'ensemble des critères de jugement de l'étude AMANDYSK à trois mois (population ITT)**

	Groupe Placebo	Groupe Amantadine (IC <sub>95%</sub> )	Total
<b>Critère de jugement principal</b>			
Variation de la somme 2 sous-scores UPDRS dyskinésies* (IC <sub>95%</sub> )	1,7 (0,9 ; 2,4)	0,2 (-0,4 ; 0,8)	56
<b>Critères secondaires</b>			
% de patients (répondeurs)**	58,6 (17)	40,7 (11)	56
% de patients sortis prématurément d'étude pour dyskinésies	62,1 (18)	11,1 (3)	56
Variation AIMS (repos) (IC <sub>95%</sub> )	2,9 (1,3 ; 4,5) ; n=48	0,0 (-0,9 ; 0,9) ; n=48	56
Variation AIMS (stress) (IC <sub>95%</sub> )	2,6 (0,9 ; 4,3) ; n=48	0,1 (-1,7 ; 1,9) ; n=48	56
<b>Critères exploratoires (IC<sub>95%</sub>), explorés via des carnets de suivis remplis un jour sur deux</b>			
Variation temps passé « ON » avec dyskinésies gênantes	3,0 (1,2 ; 4,8)	0,2 (-0,7 ; 1,1)	54
Variation temps passé « ON » sans dyskinésies gênantes	-0,7 (2,9 ; 1,5)	-0,6 (-1,8 ; 0,6)	54
Variation temps passé « ON » sans dyskinésies	-1,3 (2,6 ; -0,0)	0,4 (-1,0 ; 1,8)	54
Variation temps passé « OFF »	-0,3 (1,6 ; 1,0)	-0,6 (-1,5 ; 0,3)	54
Variation score UPDRS III	-0,3 (-2,5 ; 1,9)	-1,1 (-3,0 ; 0,8)	55
Variation score d'apathie (évalué par le patient)	-0,8 (-1,7 ; 0,1)	-0,4 (-1,5 ; 0,7)	56
Variation score d'apathie (évalué par l'investigateur)	0,7 (-0,4 ; 1,8)	-0,9 (-1,9 ; 0,1)	39
Variation score de fatigue	0,1 (-4,5 ; 4,7)	-6,0 (-10,3 ; -1,7)	56

\* Ces sous-scores correspondaient à l'item 32 évaluant la durée des dyskinésies (0 [aucune], 4 [76 à 100% de la journée]) et l'item 33 évaluant l'incapacité entraînée par les dyskinésies (0 [aucune incapacité], 4 [incapacité complète]).

\*\* Augmentation  $\geq 1$  point de la somme des 2 sous-scores UPDRS relatifs aux dyskinésies

### 8.1.2.2 Méta-analyse de Kong et al. (2017)

La méta-analyse de Kong (2017) a évalué les données d'efficacité de l'amantadine dans le traitement des dyskinésies dans la maladie de Parkinson. La recherche bibliographique a été réalisée à partir des bases PubMed, Medline et Cochrane Library sur la période 1998-2016. Deux auteurs ont recueilli et extrait indépendamment les données de chaque étude. Au total, sur 289 articles issues de cette recherche, onze études randomisées contrôlées versus placebo<sup>20,21,22,23,24,25,26,27,28,29</sup> ont été incluses dans l'analyse dont l'étude AMANDYSK décrite ci-dessus (cf rubrique 8.1.2.1). Parmi ces études, 10 études avaient évalué l'amantadine sous forme à libération immédiate. Il s'agissait d'études croisées (N=4) ou en groupes parallèles (N=7) évaluant l'efficacité de l'amantadine chez des patients atteints de maladie de Parkinson et présentant des dyskinésies sous lévodopa. Les patients inclus devaient répondre aux critères diagnostiques standards de la maladie de Parkinson<sup>30</sup>.

Le traitement mis en place devait être stable depuis au moins un mois et durant toute la durée de l'étude. Au total, 356 patients ont été inclus dans l'analyse.

Les critères d'évaluation de l'efficacité étaient les suivants pour la majorité des études :

- score à l'échelle UPDRS IV (8 études)
- scores à différentes échelles DRS (*Dyskinesia Rating Scale*) (10 études)

#### ► Caractéristiques des patients

La population était hétérogène notamment en termes d'âge, d'ancienneté de la maladie, de durée de suivi et de dose d'amantadine reçue. Les patients inclus étaient âgés de 59 à 67 ans avec une ancienneté de la maladie de Parkinson comprise entre 7,9 et 16,8 ans. Les durées de suivi des différentes études ont été relativement courtes, allant de deux semaines à trois mois.

#### ► Résultats

Huit essais ont rapporté les résultats détaillés des scores UPDRS IV (score 0 à 24). L'analyse a montré une différence d'efficacité entre l'amantadine et le placebo sur ce score : différence moyenne standardisée (DMS) de -0,98 point IC<sub>95%</sub> [-1,35 ; -0,61],  $p < 0,00001$  ; test d'hétérogénéité  $I^2 = 55\%$ . L'analyse en sous-groupe du score UPDRS IV en fonction des doses d'amantadine reçues a montré une différence versus placebo de l'amantadine :

- à fortes doses, DMS de -0,97 point IC<sub>95%</sub> [-1,41 ; -0,54],  $p < 0,00001$  ;  $I^2 = 54\%$  ;

<sup>20</sup> Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998; 50:1323–26.

<sup>21</sup> Lüglinger E, Wenning GK, Bösch S, Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000; 15:873–78.

<sup>22</sup> Snow BJ, Macdonald L, Mcauley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 2000; 23:82–85.

<sup>23</sup> Del Dotto P, Pavese N, Gambaccini G, Bernardini S, Metman LV, Chase TN, Bonuccelli U. Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2001; 16:515–20.

<sup>24</sup> Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Di Iorio A, Onofri M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75:141–43.

<sup>25</sup> da Silva-Júnior FP, Braga-Neto P, Sueli Monte F, de Bruin VM. Amantadine reduces the duration of levodopa induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005; 11:449–52.

<sup>26</sup> Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, Hochschorner G, Ransmayr G, Schwingenschuh P, Ott E, Kloiber I, Haubenberger D, Auff E, Poewe W. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010; 25:1357–63.

<sup>27</sup> Sawada H, Oeda T, Kuno S, Nomoto M, Yamamoto K, Yamamoto M, Hisanaga K, Kawamura T. Amantadine Study Group. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2010; 5:e15298.

<sup>28</sup> Goetz CG, Stebbins GT, Chung KA, Hauser RA, Miyasaki JM, Nicholas AP, Poewe W, Seppi K, Rascol O, Stacy MA, Nutt JG, Tanner CM, Utkowitz A, et al. Which dyskinesia scale best detects treatment response? *Mov Disord*. 2013; 28:341–46.

<sup>29</sup> Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, Sethi K, Isaacson S, Truong D, Struck L, Ruby AE, McClure NL, Went GT, Stempien MJ. Amantadine extended release for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASED Study). *Mov Disord*. 2015; 30:788–95.

<sup>30</sup> Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55:181–84.



- à faibles doses, DMS de -1,01 point IC<sub>95%</sub> [-1,87 ; 0,16], p = 0,02 ; I<sup>2</sup> = 70%.

Dix essais ont rapporté les résultats détaillés des scores DRS. L'analyse a montré une différence entre l'amantadine et le placebo sur ces scores : DMS -1,32 points IC<sub>95%</sub> [-1,87 ; -0,76], p < 0,00001 ; test d'hétérogénéité I<sup>2</sup> = 81%.

Une analyse en sous-groupe des scores DRS en fonction des doses d'amantadine reçues a été réalisée et a montré une différence versus placebo de l'amantadine :

- à fortes doses, DMS de -1,5 points IC<sub>95%</sub> [-2,21 ; -0,79], p < 0,00001, I<sup>2</sup> = 86% (p = 0,00001) ;
- à faibles doses, DMS de -0,74 point IC<sub>95%</sub> [-1,36 ; -0,12], p = 0,02 ; I<sup>2</sup> = 23%.

Neuf essais ont rapporté les résultats détaillés des scores UPDRS III. L'analyse a montré une différence entre l'amantadine et le placebo sur ce score : DMS de -0,29 point, IC<sub>95%</sub> [-0,52 ; -0,06], p = 0,01 ; test d'hétérogénéité I<sup>2</sup> = 0%.

### 8.1.2.3 Revue de la littérature de Perez-Lloret et al

Un article de revue a été publié en 2018 sur le mécanisme d'action, la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'amantadine dans le traitement des dyskinésies induites par la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. La recherche a été réalisée entre 1980 et 2017 à partir de la base de données Medline avec comme mots-clés « Parkinson's disease AND amantadine ». Au total, 17 études ont été identifiées : 10 études concernaient l'amantadine à libération immédiate (effectifs de 11 à 223 patients, périodes de suivi de 2 semaines à 8 mois), 4 études concernaient l'amantadine à libération prolongée et 3 études concernaient l'amantadine administrée par voie intraveineuse.

Seules les données de l'étude de Goetz 2013<sup>31</sup> incluse dans cette revue sont des données nouvelles par rapport à la réévaluation de 2013. Cette étude, comparait la sensibilité de différentes échelles évaluant les dyskinésies dans la maladie de Parkinson. Cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles a été réalisée chez 60 patients traités par amantadine ou placebo pendant une période de 8 semaines. Les patients inclus ne devaient pas avoir reçu d'amantadine dans les 3 mois précédents l'inclusion dans l'étude.

Les auteurs ont conclu à la supériorité de l'échelle spécifique UDysRS<sup>32</sup> évaluant les dyskinésies à l'aide d'auto-questionnaires et d'un examen clinique (score de 0 à 104 points). A l'inclusion, le score UDysRS était de 30,87 (± 12,47) dans le groupe amantadine et de 37,67 (± 13,16) dans le groupe placebo. A 8 semaines, les scores ont été respectivement de 20,71 (± 8,89) dans le groupe amantadine et de 34,07 (± 12,51) dans le groupe placebo.

### 8.1.3 Autres données : efficacité de l'amantadine à libération prolongée (LP)

Deux études publiées en 2017, de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'amantadine à libération prolongée (ADS-5102) dans le traitement des dyskinésies induites par la lévodopa chez des patients atteints de la maladie de Parkinson :

- Oertel W et al<sup>33</sup> (NCT 022747666) : 77 patients d'âge moyen 64,8 ans ont reçu un traitement par amantadine à libération prolongée (LP) 274 mg/j ou un placebo, en prise unique. Le critère de jugement principal était le score UDysRS (0 à 104 points). A S12, les variations moyennes des scores par rapport à l'inclusion ont été de -20,7 (± 2,2) dans le groupe amantadine LP (n = 37) et de -6,3 (± 2,1) dans le groupe placebo (n = 38). L'analyse a montré une différence entre les deux groupes de traitement sur le score UDysRS de -14,4 points IC<sub>95%</sub> [-20,4 ; -8,3], p < 0,0001

<sup>31</sup> Goetz CG, Stebbins GT, Chung KA, Hauser RA, Miyasaki JM, Nicholas AP, Poewe W, Seppi K, Rascol O, Stacy MA, Nutt JG, Tanner CM, Urkowitz A, et al. Which dyskinesia scale best detects treatment response? *Mov Disord.* 2013; 28:341–46.

<sup>32</sup> L'échelle unifiée d'évaluation des dyskinésies (UDysRS) comporte 2 sections : Historique [Partie 1 (dyskinésies ON, 11 items, max 44 points) et Partie 2 (Dystonie OFF, 4 items, max 16 points)] et objective [Partie 3 (Altération), 7 items, max 28 points et Partie 4 (Incapacité), 4 items, max 16 points]. Le score de chaque item varie de 0 (normal) à 4 (sévère). Le score total varie ainsi de 0 à 104 points.

<sup>33</sup> Oertel et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of ADS-5102 (Amantadine) extended-release capsules for Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASE LID 3) *Movement Disorders* 2017, Vol. 32, No. 12.

(méthode des moindres carrés). Des EI sont survenus chez 31 patients (84%) du groupe amantadine LP (qualifiés de graves dans 13% des cas) et 0 patient dans le groupe placebo. Les variations moyennes des durées des périodes « off » ont été respectivement de -0,5 h ( $\pm$  0,3) et de 0,6 h ( $\pm$  0,3), différence entre les deux groupes de -1,1 h, IC<sub>95%</sub> [-2,0 ; -0,2], p=0,02 (méthode des moindres carrés).

Les EI les plus fréquents ont été respectivement : bouche sèche (13,5% vs 2,6%), nausées (13,5% vs 2,6%), diminution de l'appétit (10,8% vs 0%), insomnie (10,8% vs 0%), hypotension orthostatique (10,8% vs 0%), constipation (8,1% vs 0%), chute (8,1% vs 0%), hallucination visuelles (8,1% vs 5,3%). Les EI ont entraîné l'arrêt du traitement chez 7 patients du groupe amantadine LP (19%) versus 3 patients du groupe placebo (8%).

- Pahwa R et al<sup>34</sup> (NCT 021136914) : 126 patients d'âge moyen 64,7 ans, ont reçu un traitement par amantadine à libération prolongée (LP) 274 mg/j ou un placebo, en prise unique. Le critère de jugement principal était le score UDysRS. A S12, les variations moyennes des scores par rapport à l'inclusion ont été de -15,9 ( $\pm$ 1,6) dans le groupe amantadine LP (n = 63) et de -8,0 ( $\pm$ 1,6) dans le groupe placebo (n = 58). L'analyse a montré une différence entre les deux groupes de traitement sur le score UDysRS de -7,9 points IC<sub>95%</sub> [-12,5 ; -3,3], p<0,001 (méthode des moindres carrés). Les variations moyennes des durées des périodes « off » ont été respectivement de -0,6 h ( $\pm$  0,3) et de 0,3 h ( $\pm$  0,3), différence entre les deux groupes de -0,9 h, IC<sub>95%</sub> [-1,6 ; -0,2], p= 0,02 (méthode des moindres carrés).

Des EI sont survenus chez 56 patients (89%), du groupe amantadine LP (qualifiés de graves dans 12,5% des cas) et 36 patients (60%) du groupe placebo (qualifiés de graves dans 8% des cas).

Les EI les plus fréquents dans le groupe amantadine et le groupe placebo ont été respectivement : hallucinations visuelles (15 [23,8%] vs 1 [1,7%]), œdèmes périphériques (15 [23,8%] vs 0), sensations vertigineuses (14 [22,2%] vs 0). Les EI ont entraîné l'arrêt du traitement chez 13 patients du groupe amantadine (20,6%) versus 4 patients du groupe placebo (6,9%).

Une analyse poolée de ces deux études a été publiée en 2018 (Elmer et al<sup>35</sup>) : 196 patients d'âge moyen 64,7 ans ont reçu un traitement par amantadine à libération prolongée ou un placebo. La posologie d'amantadine à libération prolongée était de 137 mg/j au cours de la première semaine de traitement et de 274 mg/j (équivalent à 340 mg d'amantadine HCL) les semaines suivantes ; 56% des patients étaient traités par un agoniste dopaminergique, 44% par un IMAO-B, 10% par un ICOMT, 3,6% par un anticholinergique.

Le score UDysRS initial moyen était de 40,1 points. A S12, les variations moyennes des scores par rapport à l'inclusion ont été de -17,7 ( $\pm$  1,3) dans le groupe amantadine LP (n = 100) et de -7,6 ( $\pm$  1,3) dans le groupe placebo (n = 96). L'analyse a montré une différence entre les deux groupes de traitement sur le score UDysRS de -10,1 points IC<sub>95%</sub> [-13,8 ; -6,5], p<0,0001 (méthode des moindres carrés). Les durées des périodes « off » initiales étaient de 3,0 h ( $\pm$  2,3) dans le groupe amantadine (n=86) et de 2,6 h ( $\pm$  2,0) dans le groupe placebo (n=87). A S12, les variations moyennes ont été respectivement de -0,59 h ( $\pm$  0,21) et de 0,41 h ( $\pm$  0,20), différence entre les deux groupes de -1,00 h, IC<sub>95%</sub> [-1,57 ; -0,44], p= 0,0006 (méthode des moindres carrés). Les durées des périodes on avec dyskinésies initiales étaient de 4,7 h ( $\pm$  2,5) et de 5,1 h ( $\pm$  2,7). A S12, les variations moyennes ont été respectivement de -3,34 h ( $\pm$  0,29) et de -1,88 h ( $\pm$  0,28), différence entre les deux groupes de -1,46 h, IC<sub>95%</sub> [- 2,25 ; - 0,67], p=0,0003.

Les EI les plus fréquents (> 10%) ont été les suivants : hallucinations (visuelles ou auditives), sensations vertigineuses, bouche sèche, œdème périphérique, constipation, chutes et hypotension orthostatique. Des EI graves sont survenus chez 11% des patients traités par amantadine LP. Les EI ont entraîné l'arrêt du traitement chez 20 patients du groupe amantadine LP (20%) versus 8 patients du groupe placebo (8,2%).

<sup>34</sup> Pahwa et al. ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study). JAMA Neurol. 2017;74(8):941-949.

<sup>35</sup> Elmer LW and al. Pooled Analyses of Phase III Studies of ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Dyskinesia in Parkinson's Disease. CNS Drugs. 2018 Apr;32(4):387-398.

## 08.2 Qualité de vie

Aucune étude évaluant la qualité de vie n'a été déposée.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Nouvelles données déposées

#### 8.3.1.1 Etude AMANDYSK- Ory-Magne et al. 2014

Au cours de l'étude, 138 événements indésirables ont été rapportés : 66 dans le groupe amantadine (N=27) et 72 dans le groupe placebo (N=29).

Tableau 4 - Evénements indésirables rapportés par au moins 5 % des patients inclus dans l'étude

Evénements indésirables, n (%*)	Groupe Placebo (N =29)	Groupe Amantadine (N = 27)
Aggravation des dyskinésies	19 (65,5)	7 (26)
Aggravation de la maladie de Parkinson	8 (27,6)	7 (26)
Douleurs	4 (13,8)	3 (11,1)
Fatigue	2 (6,9)	3 (11,1)
Asthénie	2 (6,9)	2 (7,4)
Nausées et vomissements	2 (6,9)	2 (7,4)
Somnolence	2 (6,9)	2 (7,4)
Toux	2 (6,9)	1 (3,7)
Céphalées	1 (3,4)	2 (7,4)
Sueurs, rougissements	1 (3,4)	2 (7,4)
Chutes	0 (0)	3 (11,1)

\* Pourcentage de patients ayant expérimenté les effets indésirables par rapport au nombre total de patients inclus dans chacun des groupes

Des chutes ont été observées dans le groupe amantadine : 11,1 % vs 0 % dans le groupe placebo. La survenue d'événements indésirables graves a été plus fréquente dans le groupe placebo par rapport au groupe amantadine (respectivement 3 patients versus 1 patient).

Enfin, 29 patients (placebo n=24, amantadine n=5) sont sortis prématurément de l'étude, principalement pour aggravation des dyskinésies (placebo n=18, amantadine n=3).

Les événements indésirables le plus fréquemment rapportés ont été des aggravations de dyskinésies (26 % dans le groupe amantadine versus 65,5 % dans le groupe placebo) et des aggravations de la maladie de Parkinson (respectivement 26 % versus 27,6 %).

#### 8.3.1.2 Méta-analyse de Kong et al. (2017)

Des données de tolérance ont été mentionnées pour sept 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 : RR 1,85 IC<sub>95%</sub> [1,39 ;2,46] ; RR 1,97 IC<sub>95%</sub> [1,46t ;2,65],  $p < 0,0001$ , chez les patients traités par amantadine à des posologies élevées.

Les événements indésirables le plus fréquemment observés chez les patients traités par amantadine ont été : hallucinations visuelles, confusion, vision trouble, œdème des pieds et constipation.

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

La spécialité MANTADIX (amantadine) qui dispose d'une AMM depuis plus de 30 ans (AMM du 6 octobre 1987) ne fait pas l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR).



### 8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 14 décembre 2012 au 1<sup>er</sup> janvier 2018).

Durant cette période, 302 cas spontanés impliquant MANTADIX (amantadine) ont été rapportés par le laboratoire X.O : 271 cas ont été signalés par des professionnels de santé et 31 par des patients. Parmi ces cas, 83 ont été qualifiés de graves. Six cas impliquant un décès ont été rapportés. Dans 4 cas, la cause de décès était inconnue et dans 2 cas le décès a été associé à un manque de réponse thérapeutique. Ces cas n'ont pas permis de conclure à un lien entre l'amantadine et la survenue des décès.

Les risques identifiés importants et potentiels ainsi que les informations de sécurité manquantes sont les suivants :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Etat confusionnel - Hallucination - Livedo reticularis - Insuffisance rénale - Hypersensibilité - Utilisation concomitante avec les neuroleptiques antiémétiques
<b>Risques importants potentiels</b>	- Aucun
<b>Informations manquantes</b>	- Utilisation chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 1 ans - Utilisation chez la femme enceinte et allaitante

Tous les risques ci-dessus sont mentionnés dans le RCP de MANTADIX. Les risques importants identifiés continuent d'être étroitement surveillés.

### 8.3.4 Données issues du RCP (Cf Annexe)

Depuis la dernière soumission à la Commission de la transparence, des modifications du RCP ont été réalisées à la suite de la revue globale par l'EMA<sup>36</sup> de tous les PSUR des spécialités à base d'amantadine (procédure PSUSA/00000126/201801, datant du 19 septembre 2018). Les rubriques suivantes ont été modifiées :

- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : ajout du risque de troubles du contrôle des impulsions et de vision floue.
- 4.8 Effets indésirables : ajout des risques de lésion cornéenne, de vision floue et de troubles du contrôle des impulsions

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

## 08.4 Données d'utilisation

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2020), cette spécialité a fait l'objet de 34 049 prescriptions. Le laboratoire X.O. mentionne le nombre de 173 268 boîtes vendues en 2018.

## 08.5 Résumé & discussion

A l'appui de sa demande de réévaluation du service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu, le laboratoire a fourni :

- la publication de Ory-Magne et al (2014) de l'étude AMANDYSK dont l'objectif était d'évaluer l'effet de l'arrêt d'un traitement par amantadine chez des patients atteints de maladie de Parkinson ayant des dyskinésies induites par la lévodopa ;

<sup>36</sup> EMA. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s). Procédure PSUSA/00000126/201801; 19 septembre 2018.

- la méta-analyse de Kong et al. 2017 évaluant les données d'efficacité de l'amantadine dans le traitement des dyskinésies dans la maladie de Parkinson ;
- une revue de la littérature sur l'amantadine dans le traitement des dyskinésies induites par la lévodopa.

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude AMANDYSK avait pour objectif d'évaluer l'effet de l'arrêt d'un traitement par amantadine chez des patients atteints de la maladie de Parkinson ayant des dyskinésies de pic de dose induites par la lévodopa. Les patients recevaient de l'amantadine depuis plus de 6 mois à une posologie supérieure à 200 mg/j d'amantadine pour des dyskinésies liées à la lévodopa. Les patients ont été randomisés (1 :1), en double-aveugle, en deux groupes parallèles : un groupe de patients poursuivait un traitement par amantadine à la posologie initiale (N=27), dans l'autre groupe, le traitement par amantadine était progressivement remplacé par un traitement placebo (N=29). Au total, 57 patients ont été randomisés dans l'étude ; un patient sorti de l'étude avant la prise du traitement n'a pas été inclus dans l'analyse des résultats.

A l'inclusion, les patients étaient traités par lévodopa depuis en moyenne 12 ans ; ils recevaient un traitement par amantadine en moyenne depuis 3,4 ans. La posologie quotidienne moyenne était de 259 mg/jour.

Le critère de jugement principal était la variation à 3 mois de la somme des 2 sous-scores UPDRS relatifs aux dyskinésies (score 0 à 8). La variation observée dans le groupe amantadine (+0,2 points IC<sub>95%</sub> [-0,4 ; 0,8]), a été supérieure à celle observée dans le groupe placebo (+1,7 points IC<sub>95%</sub> [0,9 ; 2,4]), p=0,003. Cette différence a également été statistiquement significative après ajustement sur la posologie d'amantadine, la durée de traitement, la sévérité du score de dyskinésie, l'âge et la posologie de lévodopa à l'inclusion (p=0,002).

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats des critères secondaires sont considérés comme purement exploratoires. La proportion de patients ayant eu une aggravation des symptômes dyskinétiques et le taux de sorties prématurées de l'étude pour aggravation des symptômes dyskinétiques ont été de 58,6 % et 62,1 % dans le groupe placebo et de 40,7 % et 11,1 % dans le groupe amantadine.

La méta-analyse de Kong et al. montre une différence d'efficacité très modeste entre l'amantadine et le placebo sur le score UPDRS IV (DMS -0,98 ; IC<sub>95%</sub> [-1,35 ; -0,61], p< 0,00001), 9 études ; le score DRS (DMS -1,32 ; IC<sub>95%</sub> [-1,87 ; -0,76], p< 0,00001), 10 études et le score UPDRS III (DMS -0,29 ; IC<sub>95%</sub> [-0,52 ; -0,06], p= 0,01), 9 études. Des effets indésirables connus de l'amantadine tels que hallucinations visuelles, confusion, vision floue, œdème des pieds, constipation avaient été recueillis.

Aucune donnée de qualité de vie n'a été fournie.

### ► Tolérance

Les effets indésirables de l'amantadine sont bien connus. Les effets les plus fréquemment rencontrés sont : vertiges, insomnie et nervosité ; plus rarement, hallucinations, confusion, sécheresse de la bouche et constipation, hypotension orthostatique, céphalées, troubles de la vision, livedo reticularis et œdèmes périphériques.

Les conclusions issues de la revue par l'EMA<sup>37</sup> de tous les PSUR des spécialités à base d'amantadine (procédure PSUSA/00000126/201801), datant du 19 Septembre 2018, sont les suivantes :

- au cours de la période considérée (14 décembre 2012 au 01 Janvier 2018), des cas graves de troubles du contrôle des impulsions (DCI) ont été observés. Il s'agit de troubles sévères, connus comme étant des complications de la maladie de Parkinson et pouvant survenir chez 20% des patients au cours de la maladie. Il a cependant été recommandé d'ajouter « Trouble du contrôle

<sup>37</sup> EMA. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s). Procédure PSUSA/00000126/201801; 19 septembre 2018.

des impulsions » dans les rubriques 4.4 et 4.8 du RCP de tous les produits contenant de l'amantadine.

- des cas de troubles oculaires reliés aux traitements par amantadine ont été signalés. Les effets indésirables associés à des problèmes de vision (tel que la vision floue) et lésions cornéennes ont été ajoutés au RCP.

## ► Discussion

Les résultats de l'étude AMANDYSK ont montré une aggravation des dyskinésies à l'arrêt du traitement par amantadine chez des patients ayant une maladie de Parkinson traités par lévodopa ; à 3 mois, une différence sur la variation de la somme de 2 sous-scores UPDRS relatifs aux dyskinésies (critère de jugement principal) a été observée par rapport au placebo.

Les auteurs de la méta-analyse de Kong et al. (2017) concluent à l'efficacité de l'amantadine sur la réduction des dyskinésies induites par la lévodopa et les symptômes parkinsoniens chez des patients ayant une maladie de Parkinson. Cependant, les résultats sont à interpréter avec prudence, en raison notamment des faibles tailles d'échantillons et de l'hétérogénéité des études en termes de méthodologie, de critères d'inclusion, d'échelles d'évaluation et de posologies d'amantadine utilisées. Par ailleurs, les durées d'évaluation dans ces études étaient limitées ( $\leq$  3 mois dans la majorité des cas).

Il convient de noter que l'amantadine à libération prolongée dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans le traitement des dyskinésies chez des patients atteints de la maladie de Parkinson recevant un traitement par lévodopa, avec ou sans traitement dopaminergique concomitant (AMM du 24/08/2017).

Aucune nouvelle donnée n'a été déposée dans les autres situations cliniques de la maladie de Parkinson.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, MANTADIX (amantadine), n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

## 08.6 Programme d'études

Une étude de phase 2 randomisée, contrôlée versus placebo, en double-aveugle est en cours d'analyse - ClinicalTrials.gov (NCT 01538329). L'objectif principal de l'étude PREMANDYSK, réalisée dans le cadre d'un PHRC, est d'évaluer l'efficacité d'un traitement par amantadine 200 mg/j instauré précocement dans le cadre de la prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson (ancienneté du diagnostic < 3 ans, traitement par L-dopa < 1 ans, absence de complications du traitement par lévodopa). Le critère principal de l'étude est le nombre de patients présentant des mouvements dyskinétiques involontaires anormaux après 18 mois de suivi.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>38,39</sup>

Lorsque le patient atteint de la maladie de Parkinson développe des dyskinésies ou des fluctuations motrices malgré un traitement optimal par la lévodopa, un traitement adjuvant par un agoniste de la dopamine, un inhibiteur de la monoamine oxydase B ou un inhibiteur de la catéchol-O-méthyl transférase peut être proposé. Un traitement par amantadine pourra être envisagé si les dyskinésies ne sont pas prises en charge de façon adéquate en modifiant ces traitements.

<sup>38</sup> NICE Guideline. Parkinson's disease in adults. July 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061>

<sup>39</sup> Fox SH et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disorders* 2018;33:1248-66.

Il existe peu d'interventions thérapeutiques spécifiques des dyskinésies. En pratique clinique, les stratégies consistent à optimiser le traitement antiparkinsonien. Dans la maladie de Parkinson au stade avancée, la stimulation cérébrale profonde est efficace pour réduire les dyskinésies. L'association lévodopa-carbidopa administrée par voie entérale peut réduire la durée des périodes « off » et améliorer la durée des périodes « on » sans dyskinésie.

Les cibles non dopaminergiques pour réduire les dyskinésies font l'objet de recherches depuis de nombreuses années.

### **Place de MANTADIX dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Parkinson**

L'amantadine à libération immédiate, antagoniste des récepteurs du glutamate-N-méthyl-D-aspartate, reste une option thérapeutique utile dans la prise en charge des dyskinésies induites par la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Des préparations à libération prolongée ont été développées, mais ne sont actuellement pas autorisées en France.

Dans les autres situations cliniques de la maladie de Parkinson, en particulier au début de la maladie, l'amantadine à libération immédiate n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives médicamenteuses.

## **010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

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

### **010.1 Service Médical Rendu**

► La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative avec atteinte multi-systémique caractérisée par des symptômes d'apparition insidieuse et d'évolution intermittente. Elle évolue vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

► MANTADIX (amantadine) est un médicament à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de l'amantadine à libération immédiate dans la prise en charge des dyskinésies induites par la lévodopa est modeste à court terme ( $\leq 3$  mois) et reste à préciser à plus long terme. Le rapport efficacité/effets indésirables reste à déterminer dans les autres situations cliniques de la maladie de Parkinson.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques dans l'indication « maladie de Parkinson ». Dans la prise en charge des dyskinésies induites par la lévodopa, la stimulation cérébrale profonde et l'administration par voie entérale de lévodopa/carbidopa peuvent être indiquées.

► MANTADIX (amantadine) est un médicament de première intention dans la prise en charge des dyskinésies induites par la lévodopa. La spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans les autres situations de la maladie de Parkinson.

### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié (absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie),
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer un éventuel impact sur le parcours de soins et/ou de vie du patient ou sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...),

MANTADIX (amantadine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MANTADIX est :**

- modéré dans le traitement des dyskinésies induites par la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ;
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de la maladie.

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 le traitement des dyskinésies induites par la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et un avis défavorable dans les autres situations cliniques de la maladie.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► **Dans la prise en charge des dyskinésies induites par la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson**

Compte tenu :

- des données d'efficacité versus placebo de l'amantadine à libération immédiate dans la prise en charge à court terme des dyskinésies induites par la lévodopa, mais eu égard,
- au faible niveau de preuve de ces données d'efficacité et
- au besoin médical partiellement couvert,

la Commission considère que MANTADIX (amantadine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des dyskinésies induites par la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

► **Dans les autres situations cliniques de la maladie de Parkinson**

Sans objet

## 010.3 Population cible

La population cible de MANTADIX (amantadine) est limitée aux patients atteints de maladie de Parkinson, traités par lévodopa et qui malgré l'adaptation des doses de lévodopa présentent toujours des dyskinésies (de milieu de dose).

D'après une étude de Santé Publique France publiée en 2018<sup>40</sup> réalisée à partir des données de remboursement de médicaments antiparkinsoniens, près de 167 000 patients étaient traités pour la maladie de Parkinson en France fin 2015, soit 2,5 patients pour 1 000 personnes. On peut estimer que la prévalence de la maladie de Parkinson reste stable (158 972 patients en 2013, 164 049 patients en 2014). Sur la période d'étude de 2010 à 2015, 25 842 personnes étaient nouvellement traitées, soit 0,39 patients pour 1 000 personnes-années.

Parmi 623 patients parkinsoniens issus de la cohorte COPARK, 9% des patients étaient traités par amantadine à leur inclusion ; la prescription du produit était corrélée à la présence de dyskinésies.<sup>41</sup>

En faisant l'hypothèse que la prise en charge dans la maladie de Parkinson est stable, le nombre de patients dans cette indication peut être approché à l'aide des données de population rejointe issues des bases de données de l'Assurance Maladie. Cette population rejointe est estimée à partir des données du Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM).

<sup>40</sup> Moisan F, Kab S et al. Fréquence de la maladie de Parkinson en France. Données nationales et régionales 2010-2015. Saint-Maurice : Santé publique France 2018. Disponible sur : [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)

<sup>41</sup> Rascol O et al. Utilization Patterns of Amantadine in Parkinson's Disease Patients Enrolled in the French COPARK Study. *Drugs & Aging* 2020, 37:215-23.

Ainsi selon les données individuelles exhaustives des bénéficiaires de remboursement (DCIRS) en 2019, 138 599 unités MANTADIX (amantadine) ont été présentées au remboursement pour 14 036 patients.

**D'après ces données, la population cible de MANTADIX (amantadine) peut être estimée au maximum à 15 000 patients.**

## **011** AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen : 23 juin 2021 Date d'adoption : 7 juillet 2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Oui
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>MANTADIX 100 mg, capsule (B/50)</u> B/1 flacon en verre brun de 50 capsules (CIP : 34009 315 337 1 9)
<b>Demandeur</b>	Laboratoire X.O.
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure nationale) : 6 octobre 1987
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I
<b>Classement ATC</b>	N N04            Système nerveux N04            Antiparkinsoniens N04B          Dopaminergiques N04BB        Dérivés de l'amantadine N04BB01      amantadine



Dernière version soumise	Version en vigueur (Avril 2019)
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><b><u>Mises en garde spéciales</u></b></p> <p>Doivent faire l'objet d'une surveillance plus étroite :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les patients présentant des antécédents d'épilepsie, d'états confusionnels, d'hallucinations ou ayant un état psychonévrotique grave non contrôlé par un traitement,</li> <li>• les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou d'œdèmes périphériques,</li> <li>• les patients ayant des antécédents d'eczéma cutané.</li> </ul> <p><b><u>Précautions d'emploi</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• il est recommandé de ne pas arrêter brutalement le traitement dans la maladie de Parkinson,</li> <li>• un fléchissement de l'activité antiparkinsonienne peut s'observer après plusieurs mois de traitement, survenant de façon progressive ou très rapidement; il est généralement rebelle à toute augmentation de posologie,</li> </ul>	<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><b><u>Mises en garde spéciales</u></b></p> <p>Doivent faire l'objet d'une surveillance plus étroite :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les patients présentant des antécédents d'épilepsie, d'états confusionnels, d'hallucinations ou ayant un état psychonévrotique grave non contrôlé par un traitement,</li> <li>• les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou d'œdèmes périphériques,</li> <li>• les patients ayant des antécédents d'eczéma cutané.</li> </ul> <p><b>Troubles du contrôle des impulsions</b></p> <p>L'apparition de troubles du contrôle des impulsions doit être régulièrement surveillée chez les patients. Les patients et les aidants doivent être informés que des symptômes comportementaux associés aux troubles du contrôle des impulsions, notamment un jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une frénésie alimentaire et une compulsion alimentaire, peuvent se produire chez les patients traités par des médicaments dopaminergiques, y compris &lt;nom du produit&gt;. Une réduction de la dose ou un arrêt progressif du traitement devront être envisagés si des symptômes de ce type apparaissent. »</p> <p>Si une vision floue ou d'autres problèmes de vision surviennent, un ophtalmologiste doit être consulté afin d'exclure un œdème cornéen. Si un œdème cornéen est diagnostiqué, le traitement par l'amantadine doit être interrompu ;</p> <p><b><u>Précautions d'emploi</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• il est recommandé de ne pas arrêter brutalement le traitement dans la maladie de Parkinson,</li> <li>• un fléchissement de l'activité antiparkinsonienne peut s'observer après plusieurs mois de traitement, survenant de façon progressive ou très rapidement; il est généralement rebelle à toute augmentation de posologie,</li> </ul>



- la dose d'amantadine doit être ajustée avec prudence chez les patients présentant:  
une insuffisance rénale,  
une insuffisance cardiaque congestive, des œdèmes périphériques ou une hypotension orthostatique.

Etant donné que l'amantadine n'est pas métabolisé et qu'il est pratiquement éliminé uniquement par le rein, il y a risque d'accumulation en cas d'atteinte rénale grave.

A titre indicatif, la posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine :

- 100 mg par jour en une prise pour une clairance de 50 ml/min.
- 100 mg tous les 2 jours pour une clairance de 20 ml/min.

Ce médicament contient de l'éthyle paroxybenzoate de sodium et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

#### • **4.8. Effets indésirables**

Quelques effets secondaires tous réversibles peuvent amener à arrêter la thérapeutique.

Les effets les plus fréquemment rencontrés sont :

- vertiges, insomnies, nervosité

Plus rarement :

- dépression, anxiété, hallucinations, confusion, nausées, anorexie, sécheresse de la bouche et constipation, ataxie, hypotension orthostatique, céphalées. Les livedo reticularis et œdèmes périphériques ne s'observent que dans les traitements prolongés. Ils ne s'accompagnent pas de troubles rénaux ou cardiovasculaires. Liés à une vasoconstriction de l'artériole et de la veinule de la peau, ils cèdent au repos, au port de bandes élastiques.

- la dose d'amantadine doit être ajustée avec prudence chez les patients présentant:  
une insuffisance rénale,  
une insuffisance cardiaque congestive, des œdèmes périphériques ou une hypotension orthostatique.

Etant donné que l'amantadine n'est pas métabolisé et qu'il est pratiquement éliminé uniquement par le rein, il y a risque d'accumulation en cas d'atteinte rénale grave.

A titre indicatif, la posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine :

- 100 mg par jour en une prise pour une clairance de 50 ml/min.
- 100 mg tous les 2 jours pour une clairance de 20 ml/min.

Ce médicament contient de l'éthyle paroxybenzoate de sodium et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

#### • **4.8. Effets indésirables**

Quelques effets secondaires tous réversibles peuvent amener à arrêter la thérapeutique.

Les effets les plus fréquemment rencontrés sont :

- vertiges, insomnies, nervosité

Plus rarement :

- dépression, anxiété, hallucinations, confusion, nausées, anorexie, sécheresse de la bouche et constipation, ataxie, hypotension orthostatique, céphalées. Les livedo reticularis et œdèmes périphériques ne s'observent que dans les traitements prolongés. Ils ne s'accompagnent pas de troubles rénaux ou cardiovasculaires. Liés à une vasoconstriction de l'artériole et de la veinule de la peau, ils cèdent au repos, au port de bandes élastiques.
- lésion cornéenne, par exemple opacités sous-épithéliales ponctuées pouvant être associées à une kératite ponctuée superficielle, un œdème épithélial cornéen et une forte réduction de l'acuité visuelle.

Peu fréquent : vision floue

Exceptionnellement :

- psychose, rétention urinaire, dyspnée, fatigue, rash cutané, vomissements, faiblesse, difficulté à articuler, troubles de la vue. Convulsions, leucopénie, neutropénie, eczéma, crises oculogyres.

En raison de la présence d'huile de soja, risque de survenue de réaction d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire).

En raison de la présence de parahydroxybenzoate (ou ester de), risque d'eczéma de contact ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

Exceptionnellement :

- psychose, rétention urinaire, dyspnée, fatigue, rash cutané, vomissements, faiblesse, difficulté à articuler, troubles de la vue. Convulsions, leucopénie, neutropénie, eczéma, crises oculogyres.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Troubles du contrôle des impulsions  
Des symptômes de type jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, frénésie alimentaire et compulsions alimentaires peuvent se produire chez les patients traités par des médicaments dopaminergiques, y compris MANTADIX 100 mg, capsules (voir rubrique 4.4).

En raison de la présence d'huile de soja, risque de survenue de réaction d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire).

En raison de la présence de parahydroxybenzoate (ou ester de), risque d'eczéma de contact ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).