



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 novembre 2005

TASMAR 100 mg, comprimé pelliculé
flacon(s) en verre de 100 comprimé(s) : 345 466-4

VALEANT PHARMACEUTICALS LIMITED

Tolcapone

Liste 1

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en neurologie
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM : 27/08/1997

Date des rectificatifs d' AMM : 22 décembre 2004

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Tolcapone

1.2. Indications

Tasmar est 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, Tasmar ne doit pas être considéré comme un traitement d'appoint de la lévodopa/bensérazide ou de la lévodopa/carbidopa de première intention. En l'absence d'une amélioration clinique nette dans les trois semaines suivant le début du traitement, Tasmar doit être arrêté.

1.3. Posologie

L'administration de Tasmar est réservée à la prescription et la surveillance des médecins expérimentés dans le traitement de la maladie de Parkinson avancée.

La dose recommandée de Tasmar est de 100 mg trois fois par jour, toujours en association à la lévodopa/bensérazide ou à la lévodopa/carbidopa. Dans des cas exceptionnels, quand un bénéfice clinique supplémentaire escompté justifie le risque accru de réactions hépatiques, la dose peut être augmentée à 200 mg trois fois par jour. En l'absence d'une amélioration clinique nette dans les trois semaines suivant le début du traitement (indépendamment de la dose), Tasmar doit être arrêté. La dose thérapeutique maximale de 200 mg trois fois par jour ne doit pas être dépassée, car une efficacité supplémentaire n'a pas été démontrée à des doses plus élevées.

La fonction hépatique doit être contrôlée avant le début du traitement par Tasmar, puis surveillée toutes les 2 semaines pendant la première année de traitement, toutes les 4 semaines pendant les 6 mois suivants et toutes les 8 semaines ensuite. Si la posologie est augmentée à 200 mg 3 fois par jour, un contrôle des enzymes hépatiques doit être pratiqué avant d'augmenter la dose et poursuivi suivant le même rythme de fréquence indiqué ci-dessus.

Le traitement par Tasmar doit aussi être arrêté si le taux d'ALAT et/ou le taux d'ASAT dépassent la limite supérieure de la normale ou s'il apparaît des signes ou symptômes évoquant une insuffisance hépatique .

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

N	SYSTEME NERVEUX
N04	ANTIPARKINSONIENS
N04B	DOPAMINERGIQUES
N04BX	AUTRES DOPAMINERGIQUES
N04BX01	Tolcapone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Dans l'indication actuelle, il n'existe pas d'alternative thérapeutique à TASMAR au sein de la même classe pharmaco-thérapeutique puisque celui-ci doit être utilisé en recours, après échec de l'entacapone, second représentant de la classe.

L'entacapone, en association libre à la lévodopa/IDDC¹ (COMTAN) ou en association fixe entacapone/carbidopa/lévodopa (STALEVO), est indiquée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose qui ne peuvent être stabilisés avec l'association lévodopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase (IDDC).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

A ce stade de la maladie, l'apomorphine peut constituer une alternative.

Les spécialités à même visée thérapeutique sont celles indiquées dans le traitement de la maladie de Parkinson.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

TASMAR a été inscrit sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités en août 1998 dans le traitement adjuvant aux traitements standards par lévodopa/bensérazide ou lévodopa/carbidopa chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de doses qui ne peuvent être stabilisés avec ces associations. La spécialité a été commercialisée en France en septembre et retirée du marché en novembre 1998 suite à des cas rapportés d'hépatites aiguës mortelles.

En avril 2004, le CHMP a levé la suspension d'AMM de TASMAR sur la base d'une étude ayant évalué l'efficacité de la tolcapone chez des patients traitement entacapone par le tolcapone et des données de pharmacovigilance issues des pays où l'AMM a été maintenue. Cette levée d'AMM a été subordonnée à une restriction des indications thérapeutiques et à de nouvelles conditions de prescription et modalités de surveillance.

3.1. Etude de substitution de l'entacapone par la tolcaponeolcapone chez des patients non répondeurs à l'entacapone

L'étude a évalué l'efficacité de la tolcapone chez des patients parkinsoniens ayant des fluctuations motrices sévères malgré un traitement médical optimisé incluant l'entacapone.

Durant la phase initiale ouverte de l'étude, d'une durée d'au moins 10 jours, une optimisation du traitement de référence était effectuée : utilisation des agonistes dopaminergiques, ajustement de la dose de lévodopa et de l'entacapone pour obtenir un résultat clinique optimal.

Après cette phase d'optimisation du traitement, les patients non répondeurs étaient randomisés : tolcapone (substitution de l'entacapone par la tolcapone) ou entacapone (poursuite du traitement optimisé).

Cette seconde période de l'étude était en double aveugle. Les patients non répondeurs étaient définis comme ayant un temps OFF quotidien d'au moins 2 heures avec une moyenne de 3 heures sur une évaluation de 3 jours.

¹ Inhibiteur de la Dopa Décarboxylase

La posologie de la tolcapone était de 100 mg trois fois par jour. Celle de l'entacapone était de 200 mg avec chaque prise de lévodopa, jusqu'à un maximum de 10 prises par jour.

La comparaison entre les 2 traitements lors de la phase de double aveugle a été basée sur les critères d'efficacité suivants :

- critère principal : proportion de patients ayant obtenu un gain d'au moins 1 heure par jour de temps « ON » (sans dyskinésies invalidantes) entre le début et la fin de l'étude (basé sur l'agenda du patient). Les temps ON et OFF ont été calculés sur la moyenne des 3 derniers jours.
- critère secondaire : proportion de patients améliorés ou fortement améliorés selon l'investigateur.

Les changements du score UPDRS et de la dose de lévodopa quotidienne ont été évalués en critères tertiaires.

178 patients ont été inclus dans la phase d'optimisation du traitement en ouvert et 150 ont été randomisés dans les 2 groupes de l'étude (phase comparative double aveugle). Quatre patients dans chaque groupe ont arrêté le traitement avant la fin de l'étude dont 3 en raison d'effets indésirables (2 patients sous entacapone et 1 patient sous tolcapone ont présenté des anomalies hépatiques notables).

La moyenne d'âge était de 65 ans dans les 2 groupes.

Les patients étaient traités par lévodopa en moyenne depuis 10 ans dans les 2 groupes et avaient déjà été traités par tolcapone dans 38% des cas (plus de la moitié avait arrêté en raison d'effets indésirables).

67% des patients du groupe tolcapone et 63% des patients du groupe entacapone étaient traités par agoniste dopaminergique (pergolide ou ropinirole).

Résultats :

Critères d'efficacité	Entacapone (n=75)	Tolcapone (n=75)	p
Sujets répondeurs n (%) Augmentation d'au moins 1 h/jour du tps ON	32 (42,7%)	40 (53,3%)	0,19 [-5,2 ; 26,6]
Amélioration modérée ou marquée	19 (25,3%)	29 (38,7%)	0,08 [-1,4 ; 28,1]

Dans la population analysée en ITT, il n'a pas été montré de différence sur la proportion de patients ayant une augmentation de temps ON d'au moins 1 heure entre le groupe traité par tolcapone et le groupe traité par entacapone.

Les résultats sur la réduction de la dose de lévodopa n'ont pas montré de différence entre les 2 groupes : réduction de 2,26% sous tolcapone versus 0,39% sous entacapone. De même, les résultats sur le score UPDRS n'ont pas montré de différence significative entre les 2 groupes (amélioration de 3 points sur le score UPDRS III dans le groupe tolcapone versus 1,3 points dans le groupe entacapone).

53% des patients du groupe tolcapone et 57% des patients du groupe entacapone ont rapporté au moins un effet indésirable. Un patient a arrêté le traitement en raison d'anomalies hépatiques dans chaque groupe.

Les dyskinésies ont été l'effet indésirable le plus fréquent (29% sous entacapone, 31% sous tolcapone).

Un événement indésirable dans le groupe entacapone et 6 dans le groupe tolcapone ont été considérés comme importants.

Le profil des événements indésirables observés correspond à celui attendu des i-comt ; il n'a pas été observé de différence entre les 2 produits.

Un patient ayant des antécédents d'alcoolisme a eu une élévation des transaminases hépatiques dans le groupe tolcapone (2 fois la valeur supérieure de l'intervalle) et a arrêté le traitement.

3.2. Données de tolérance

Toxicité hépatique :

Les données de tolérance sont issues des patients traités dans les pays où la commercialisation de la spécialité a été poursuivie, notamment aux Etats-Unis et en Suisse.

Les données issues des rapports périodiques de tolérance réalisés entre 1997 et 2004 ont montré une réduction du risque d'hépatotoxicité après la mise en place de conditions restreintes de prescription et de modalités de surveillance particulières.

Les données de deux études observationnelles ont été analysées :

- De janvier 1999 à mai 2000, 1222 patients ont été suivis aux Etats-Unis. 0,7% des examens effectués ont montré des valeurs de transaminases supérieures à la normale.
- De décembre 1998 à mai 2000, 470 patients traités en Suisse ont été suivis. La durée moyenne de traitement a été de 13 mois. 35% des patients ont quitté prématurément l'étude dont 3,2% en raison d'une augmentation des transaminases. 30% des patients avaient une dose supérieure à 300 mg par jour. 110 observations d'événements indésirables ont été rapportées : une élévation du taux des transaminases supérieure à 100% de la normale a été rapportée dans 15,8% des cas, supérieure à 200% de la normale dans 2,3% des cas.

Autres effets indésirables :

Parmi les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les essais versus placebo et potentiellement liés à la tolcapone, on peut citer : des dyskinésies (41,9% versus 19,8%), des nausées (30,4% versus 17,8%), une anorexie (18,9% versus 12,8%) et une diarrhée (15,5% versus 7,7%).

3.3. Conclusion

Une étude visant à évaluer l'efficacité de la tolcapone chez les patients ayant des fluctuations motrices malgré un traitement médicamenteux optimisé comprenant de l'entacapone a été présentée. L'analyse en intention de traiter des données d'efficacité n'a pas montré de différence entre les deux traitements.

Les données de tolérance obtenues dans des conditions restreintes de prescription et avec des modalités de surveillance particulières confirment la toxicité hépatique de la tolcapone ainsi que la nécessité de suivre rigoureusement les patients traités afin de mieux contrôler l'incidence des cas d'hépatotoxicité grave.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La maladie de Parkinson associe tremblements au repos, rigidité, akinésie ou bradykinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs sont associés, au cours de l'évolution, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-douloureuses et des troubles mentaux. La maladie de Parkinson s'installe habituellement de façon insidieuse, évolue sur un mode lentement progressif et se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Elle engage le pronostic vital.

Au regard des nouvelles données d'efficacité et de tolérance présentées, le rapport efficacité/effets indésirables de TASMAR est faible.

Comme l'ensemble des traitements disponibles dans la maladie de Parkinson, le traitement par TASMAR est symptomatique.

A ce stade de la maladie, peuvent être indiqués :

- APOKINON - apomorphine SC (stylo ou perfusion continue)
- DUODOPA - lévodopa/carbidopa perfusion continue intraduodénale

Le service médical rendu par TASMAR est faible.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Au regard des résultats présentés et des alternatives disponibles, TASMAR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Au stade évolué de la maladie de Parkinson, chez des malades déjà traités par lévodopa et présentant des fluctuations motrices, l'objectif du traitement vise à réduire ces fluctuations prévisibles tout en évitant l'apparition de dyskinésies.

Après optimisation de la dopathérapie (fractionnement des doses de lévodopa, utilisation d'une forme à libération prolongée de lévodopa, choix des horaires de prise), l'association d'un autre antiparkinsonien à la lévodopa est envisagée : agoniste dopaminergique si le patient n'en prenait pas, inhibiteur de la COMT, sélégiline.

En raison d'effets indésirables hépatiques graves liés à la tolcapone, son utilisation ne pourra être envisagée qu'en recours. Sa place dans l'arsenal thérapeutique apparaît restreinte et, en pratique, les patients pour lesquels un remplacement de l'entacapone par la tolcapone pourrait être envisagé sont mal définis.

A ce stade de la maladie, l'administration d'apomorphine par voie sous-cutanée peut être envisagée.

La prescription de TASMAR doit être accompagnée d'une surveillance de la fonction hépatique stricte, à l'instauration et au cours du traitement.

Le traitement doit être arrêté si aucune amélioration clinique nette n'a été observée 3 semaines après le début du traitement.

4.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.4.1 Conditionnement

Le conditionnement proposé est de 100 comprimés par flacon.

Le conditionnement adapté à un traitement de 30 jours à une posologie de 100 mg trois fois par jour correspond à 90 comprimés.

4.4.2 Taux de remboursement : 65%