



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 février 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 21 mars 2006 (JO du 31 mars 2006)

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

MEDA Pharma

Tolcapone

Code ATC : N04BX01

Liste I

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en neurologie

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM :

- AMM le 27 août 1997 dans l'indication "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"
- Suspension d'AMM européenne en décembre 1998 suite à la survenue de cas d'hépatotoxicité graves et de syndrome malin des neuroleptiques.
- Levée de la suspension d'AMM en avril 2004, subordonnée à une restriction des indications thérapeutiques et à de nouvelles conditions de prescription et modalités de surveillance (rectificatif d'AMM du 22 décembre 2004)
- Rectificatifs d'AMM : 4 août 2006, 13 février 2009, 2 octobre 2009

Motifs de la demande :

- Réévaluation du SMR dans le cadre de l'article 163-12 du code de la sécurité sociale
- Demande de renouvellement de l'inscription Sécurité Sociale

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

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.

Etant donné que Tasmar doit être utilisé uniquement en association avec la lévodopa/bensérazide ou la lévodopa/carbidopa, les informations concernant la prescription de ces spécialités à base de lévodopa s'appliquent également lors de leur utilisation concomitante avec Tasmar."

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 première prise de Tasmar de la journée doit être associée à la première prise quotidienne de la lévodopa ; les prises suivantes doivent être administrées environ 6 et 12 heures après. Tasmar peut être pris pendant ou en dehors des repas.

La dose recommandée de Tasmar est de 100 mg trois fois par jour, toujours en association à la thérapie par la lévodopa/bensérazide ou par la lévodopa/carbidopa. Dans des cas exceptionnels seulement, 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, puis recommencé suivant le même rythme de fréquence indiqué ci-dessus.

Le traitement par Tasmar doit être également arrêté si le taux d'ALAT (alanine amino transférase) et/ou le taux d'ASAT (aspartate amino transférase) dépasse(nt) la limite supérieure de la normale ou s'il apparaît des signes ou symptômes évoquant une insuffisance hépatique.

Ajustements de la dose de lévodopa à effectuer durant le traitement par Tasmar :

Compte tenu que Tasmar diminue la dégradation de la lévodopa dans l'organisme, des effets indésirables dus à l'augmentation de la concentration de lévodopa peuvent survenir au début du traitement par Tasmar. Dans les essais cliniques, la dose quotidienne de lévodopa a dû être réduite chez plus de 70 % des patients quand celle-ci était supérieure à 600 mg ou si les patients présentaient des dyskinésies modérées ou sévères avant le début du traitement.

La diminution moyenne de la dose quotidienne de lévodopa a été de 30% environ chez les patients pour lesquels un ajustement s'est révélé nécessaire. Lors de l'instauration du traitement par Tasmar, tous les patients doivent être informés des symptômes de surdosage en lévodopa et de la conduite à tenir dans un tel cas.

Ajustements de la dose de lévodopa à effectuer à l'arrêt de Tasmar :

Les recommandations qui suivent sont basées sur des considérations pharmacologiques et n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques. La dose de lévodopa ne doit pas être diminuée quand Tasmar est arrêté en raison d'effets indésirables liés à un surdosage en lévodopa. Cependant, si le traitement par Tasmar est interrompu pour une autre raison que le surdosage en lévodopa, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie de celle-ci à une valeur égale ou supérieure à ce qu'elle était avant de commencer le traitement par Tasmar, en particulier si elle avait été fortement réduite à l'instauration de Tasmar. Dans tous les cas, les patients doivent être avertis des symptômes liés à un sous dosage en lévodopa et de la conduite à tenir s'ils apparaissent. Les ajustements de la lévodopa pourront être nécessaires surtout dans les 1 ou 2 jour(s) suivant l'arrêt de Tasmar.

Insuffisants rénaux :

Aucun ajustement de la dose de Tasmar n'est recommandé en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min). Les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) doivent être traités avec précaution. Aucune information sur la tolérance de ces populations à la tolcapone n'est disponible.

Insuffisants hépatiques :

Tasmar est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique ou une élévation des enzymes hépatiques.

[...]

Mode d'administration :

Tasmar est administré par voie orale en trois prises quotidiennes. Tasmar peut être pris pendant ou en dehors des repas."

1.4. Mises en gardes et précautions d'emploi

"Le traitement par Tasmar ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie de Parkinson avancée, afin de permettre une évaluation appropriée du rapport bénéfices/risque. Tasmar ne doit être prescrit qu'après une information complète du patient sur les risques encourus.

Tasmar doit être arrêté si on n'observe pas de bénéfices cliniques nets dans les 3 semaines suivant le début du traitement quelle que soit la dose.

Atteinte hépatique :

En raison du risque d'atteinte hépatique aiguë, rare, mais potentiellement mortelle, Tasmar n'est indiqué que chez les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique avec des fluctuations motrices répondant à la lévodopa qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la COMT. Le contrôle régulier des enzymes hépatiques ne permet pas de prévoir de façon fiable la survenue d'une hépatite fulminante. Cependant, il est communément admis que le dépistage précoce d'une atteinte hépatique médicamenteuse associé à l'arrêt immédiat du médicament suspect augmente les chances de guérison. Les hépatites ont le plus souvent été observées entre 1 et 6 mois après le début du traitement par Tasmar. Egalement, des rares cas d'hépatite tardive ont été reportés après 18 mois de traitement. Il faut également noter que les femmes semblent avoir un risque plus élevé d'atteinte hépatique.

Avant d'instaurer le traitement : si les tests fonctionnels hépatiques sont anormaux ou en cas de signes d'altération de la fonction hépatique, Tasmar ne doit pas être prescrit. En cas de prescription de Tasmar, le patient doit être informé sur les signes et les symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique et sur le fait de contacter immédiatement son médecin.

Pendant le traitement : la fonction hépatique doit être contrôlée 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, les enzymes hépatiques doivent être contrôlées avant d'augmenter la dose et les contrôles doivent être répétés suivant le même rythme de fréquence indiqué ci-dessus. Le traitement doit être interrompu immédiatement si le taux d'ALAT et/ou d'ASAT dépasse la limite supérieure de la normale ou s'il apparaît des signes ou symptômes évoquant une insuffisance hépatique (nausées persistantes, fatigue, léthargie, anorexie, ictère, urines foncées, prurit et sensibilité de l'hypochondre droit).

Si le traitement est arrêté : les patients présentant des signes d'atteinte hépatique aiguë sous Tasmar chez qui ce traitement a été arrêté peuvent courir un risque accru d'insuffisance hépatique en cas de réintroduction de Tasmar. En conséquence, la reprise de ce traitement ne doit pas être envisagée chez ces patients." [...]

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis d'inscription Sécurité Sociale et Collectivités
2 novembre 2005

Le service médical rendu par TASMAR est faible.

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.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2010)

N	Système nerveux
N04	Antiparkinsoniens
N04B	Dopaminergiques
N04BX	Autres dopaminergiques
N04BX01	Tolcapone

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Entacapone

- en association libre à la lévodopa/IDDC¹ (COMTAN) :
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.
ou
- en association fixe entacapone/carbidopa/lévodopa (STALEVO) :
Traitement des patients adultes atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose qui ne peuvent être stabilisées avec l'association lévodopa/IDDC.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les spécialités à même visée thérapeutique sont celles indiquées en association à la lévodopa dans le traitement de la maladie de Parkinson (agonistes dopaminergiques et IMAOB). L'apomorphine sous-cutanée est indiquée dans le traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie au cours de la maladie.

4. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

4.1. Données d'efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats de deux études ouvertes de substitution et d'une étude non comparative ayant évalué l'efficacité du produit sur une échelle de qualité de vie ; cette dernière étude² ne sera pas décrite.

¹ Inhibiteur de la Dopa Décarboxylase

² Sethi K, Factor S, Watts R. Quality of life in Parkinson's disease patients following adjunctive tolcapone therapy: results of an open-label, multicenter, community-based trial. CNS Spectr 2010;15:27-32.

L'étude Canesi³ prospective non contrôlée a été réalisée chez 66 patients considérés comme non-répondeurs à l'entacapone qui ont été traités par tolcapone 100 mg trois fois par jour ; chez 49 d'entre eux le traitement antiparkinsonien comprenait une association lévodopa/agoniste dopaminergique. A 6 mois, 11 patients ont arrêté la tolcapone au cours du premier mois de traitement (2 patients pour élévation des transaminases). Les doses de lévodopa ont été diminuées en raison de dyskinésies chez 35 des 55 patients suivis. Une réduction du temps off journalier ($\geq 25\%$) a été observée chez 36 patients dans cette étude descriptive.

L'étude ouverte de Ries⁴ a évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement par tolcapone pendant 10 semaines en relai d'un traitement par agoniste dopaminergique (pergolide, lisuride ou bromocriptine) chez des patients parkinsoniens sous L-dopa randomisés en deux groupes : arrêt de l'agoniste dopaminergique sur 6 jours (n=72) ou sur 23 jours (n=78). Une réduction du temps off, de pertinence clinique discutable (de l'ordre de 15%) a été observée au cours de cette étude de faible niveau de preuve.

4.2. Données de tolérance

Les données issues des rapports périodiques de tolérance analysées sur la période de janvier 2005 à mars 2009 ont montré une réduction du risque d'hépatotoxicité après la mise en place de conditions restreintes de prescription et de modalités de surveillance particulières.

On estime à 43 000 le nombre de patients traités pendant cette période. 43 événements indésirables hépatiques liés à la prise de tolcapone (soit 1/1 000) ont été rapportés dont 3 hépatites aiguës et deux décès soit un risque d'hépatotoxicité grave de 1/8 600.

Les données cumulatives fournies par le laboratoire concernant l'hépatotoxicité associée au tolcapone depuis sa commercialisation sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Période	Février 1997 - Mai 1999	Juin 1999 - Décembre 2004	Janvier 2005 - Mars 2010
Nombre estimé de patients traités	100 000	80 000	43 000
Evènements indésirables hépatiques*	156	63	43
Hépatite aiguë	26	5	3
Insuffisance hépatique	8	1	0
Décès	3	0	2
Risque de survenue d'une hépatotoxicité grave	1 sur 2 700	1 sur 13 300	1 sur 8 600

* incluant les anomalies des enzymes hépatiques

Une étude observationnelle⁵ rétrospective a été réalisée chez 1 725 patients traités par tolcapone entre janvier 1999 et janvier 2001. Le dosage des transaminases dans 11 883 échantillons sanguins a montré des transaminases supérieures à la normale chez 3,9% des patients, supérieures à 2 fois la normale chez 0,9% des patients.

4.3. Revue Cochrane 2010

Une revue Cochrane 2010⁶ a évalué l'efficacité et la tolérance des traitements adjuvants à la lévodopa chez le parkinsonien ayant des fluctuations motrices.

La recherche bibliographique a porté notamment sur Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, *The Cochrane Library*), MEDLINE, EMBASE, PubMed, LILACS et Web of Science.

³ Canesi M, Zecchinelli AL, Pezzoli G, Antonini A. Clinical experience of tolcapone in advanced Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2008;29 Suppl 5:S380-2.

⁴ Ries V, Selzer R, Eichhorn T, Oertel WH, Eggert K; German Tolcapone Study Group. Replacing a dopamine agonist by the COMT-inhibitor Tolcapone as an adjunct to L-dopa in the treatment of Parkinson's disease: a randomized, multicenter, open-label, parallel-group study. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33:142-50.

⁵ Lew MF, Kricorian G. Results from a 2-year centralized tolcapone liver enzyme monitoring program. *Clin Neuropharmacol.* 2007;30:281-6.

⁶ Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications (Review). Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K, van Hilten, Wheatley K, Gray R, Handley K, Fumston A. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7.

Cette revue a inclus 44 essais randomisés, double-aveugle, contrôlés versus placebo (8 436 patients) ayant évalué trois classes de traitement adjuvant à la lévodopa thérapie (agoniste dopaminergique, ICOMT, IMAOB) chez le parkinsonien avec complications motrices. La durée moyenne de suivi des patients a été de 20 semaines. L'ancienneté moyenne de la maladie était de 9 ans.

L'analyse des données confirme que ces antiparkinsoniens administrés en add-on diminuent le temps off, permettent de réduire la dose de lévodopa et améliorent les scores moteurs. Cependant, dyskinésies et autres effets indésirables tels que constipation, hallucinations et vomissements sont augmentés.

Les comparaisons indirectes des trois classes d'antiparkinsoniens suggèrent un meilleur contrôle symptomatique avec les agonistes dopaminergiques qu'avec les ICOMT et les IMAOB. ICOMT et IMAOB ont une efficacité comparable. Concernant la mise en évidence d'une différence entre les différents médicaments, la tolcapone semble plus efficace que l'entacapone. Cependant, la tolcapone ayant été associée à plusieurs cas d'hépatotoxicité létales, son utilisation est réservée en Europe aux patients en échec de l'entacapone et est accompagnée d'une surveillance hépatique obligatoire.

4.4. Conclusion

Au vu des données de comparaison indirecte issues de la revue Cochrane 2010, la tolcapone semble plus efficace que l'entacapone. Les données de tolérance obtenues dans des conditions restreintes de prescription et avec des modalités de surveillance particulières confirment la nécessité de suivre rigoureusement les patients traités par tolcapone afin de contrôler au mieux l'incidence des cas d'hépatotoxicité grave.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Ces spécialités ne sont pas suffisamment utilisées en ville pour figurer dans les panels de prescription dont on dispose.

6. CONCLUSION DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. 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.

TASMAR est un médicament antiparkinsonien à visée symptomatique.

Compte tenu du risque hépatotoxique, le rapport efficacité/effets indésirables de TASMAR reste modeste.

TASMAR est indiqué chez les patients qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la COMT (entacapone).

Intérêt de santé publique :

La maladie de Parkinson représente un fardeau de santé publique important. Dans la sous-population restreinte de patients parkinsoniens pour lesquels la tolcapone peut être indiquée, c'est-à-dire en échec de l'entacapone, le fardeau de santé publique est faible.

Retarder la survenue des limitations fonctionnelles sévères des personnes atteintes constitue un objectif de santé publique (loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique).

A ce jour, au vu des données disponibles montrant une efficacité modeste de la spécialité TASMAR et un risque d'atteinte hépatique aiguë rare, il n'y a pas d'impact populationnel de la spécialité TASMAR dans la stratégie thérapeutique.

En conséquence, il n'y a pas d'intérêt de santé publique rendu pour TASMAR.

Le service médical rendu par TASMAR reste faible.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique^{7, 8, 9, 10}

Après une phase de bon contrôle symptomatologique sous lévodopa ("lune de miel"), l'état de santé du parkinsonien va s'aggraver du fait de la survenue de troubles moteurs dopa-induits (fluctuations motrices et dyskinésies) et de signes propres à la maladie (troubles cognitifs dysautonomiques, psycho-comportementaux) le plus souvent dopa-résistants.

Devant les complications motrices liées au traitement dopaminergique, il convient de rechercher les médicaments susceptibles d'aggraver les périodes "off" et les dyskinésies, puis d'optimiser la dopathérapie (fractionnement de la dose quotidienne, adaptation des horaires de prise, prescription de formes galéniques différentes).

La prise en charge thérapeutique de ces complications peut aussi motiver l'association d'autres médicaments à la lévodopa :

- agoniste dopaminergique (oral, sous-cutané),
- inhibiteur de la COMT (entacapone, tolcapone indiqué chez le patient n'ayant pas répondu ou intolérant à l'entacapone en raison de sa toxicité hépatique),
- IMAOB (sélégiline, rasagiline).

La rééducation occupe une place importante dans la prise en charge du patient parkinsonien. Les modalités de la rééducation doivent s'adapter, même à court terme, aux aléas et aux fluctuations de la maladie.

La chirurgie stéréotaxique est une voie de recours efficace dans le traitement des troubles moteurs sévères de la maladie de parkinson évoluée et des tremblements rebelles.

6.3. Population cible

Le nombre de patients susceptibles de bénéficier de TASMAR en cas d'intolérance ou d'échec à l'entacapone ne peut être précisé. Le nombre de patients exposés annuellement est estimé à 6 000 en Europe (environ 400 patients en France).

6.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

4.4.1 Conditionnement

Le conditionnement du produit 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 (posologie recommandée) correspond à 90 comprimés. La dose peut être augmentée à 200 mg trois fois par jour (soit 180 comprimés par mois).

4.4.2 Taux de remboursement : 15%

4.4.3 Médicament d'exception

La Commission recommande de donner à TASMAR un statut de médicament d'exception.

⁷ La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. Conférence de consensus - 3 mars 2000

⁸ Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II : late (complicated) Parkinson's disease. European Journal of Neurology 2006;13;1186-1202.

⁹ National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's Disease: diagnosis and management in primary and secondary care. June 2006.

¹⁰ Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. January 2010.