



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 24 mars 2007 (JO du 09/07/2008)

COMTAN 200 mg, comprimés pelliculés
Flacon de 60 comprimés (CIP : 348 651-7)

COMTAN 200 mg, comprimés pelliculés
Flacon de 100 comprimés (CIP : 348 652-3)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

entacapone

Liste I

Code ATC : N04BX02 (Antiparkinsoniens / autres dopaminergiques)

Dates des AMM (procédure centralisée) : 22 septembre 1998, 17 décembre 1998, 27 juillet 2000, 18 octobre 2001

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

Indication thérapeutique :

«COMTAN est indiqué comme adjuvant aux traitements standard 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.»

Posologie : cf. RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel février 2012) ces spécialités ont fait l'objet de 14 000 prescriptions. Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Analyse des données disponibles :

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude clinique¹ comparative ouverte ayant évalué l'association lévodopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase/entacapone *versus* lévodopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase en doses fractionnées sur une échelle d'amélioration de l'état général cotée par l'investigateur.

Par ailleurs, une étude² d'efficacité publiée en 2010 (étude STRIDE PD) comparant STALEVO et SINEMET (carbidopa/levodopa) chez 747 patients en stade précoce de la maladie (situation qui ne correspond pas à l'AMM de COMTAN en France) a suggéré un risque accru d'événements cardiovasculaires chez les patients traités par STALEVO. Une méta-analyse, non publiée, incluant 15 études cliniques ayant évalué STALEVO *versus* placebo et COMTAN (entacapone seul) *versus* STALEVO chez des patients en stade avancé et en stade précoce a montré un risque relatif d'événements cardiovasculaires de 2,46 (IC 95% 1,19-5,09) ; Ce risque est de 1,67 (IC 95% 0,77-3,61) lorsque l'étude STRIDE PD est exclue.

En août 2010, une alerte de tolérance de la FDA sur ce sujet a rendu compte des faiblesses des résultats de cette méta-analyse sur données résumées et mentionne la non disponibilité des données individuelles qui auraient permis de rechercher une éventuelle relation dose-effet après ajustement sur plusieurs covariables. La FDA a demandé au laboratoire des données complémentaires, notamment épidémiologiques sur les risques potentiels d'infarctus du myocarde. Ces données sont attendues pour fin 2012.

Les paragraphes 4.4 et 4.8 du RCP ont été modifiées : rectificatifs des 29/03/2005, 30/08/2005, 24/01/2007, 19/03/2009, 23/03/2010 (Affections cardiaques 4.4 et 4.8), 02/06/2010. Voir tableau en annexe.

Les données acquises de la science sur la maladie de Parkinson et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.^{3,4,5}

L'ensemble de ces données n'est pas susceptible de modifier le service médical rendu attribué par la Commission de la Transparence dans son avis du 15 novembre 2006.

¹ Destée A, Rérat K, Bourdeix I. Is there a difference between lévodopa/dopa-decarboxylase inhibitor and entacapone and lévodopa/dopa-decarboxylase inhibitor dose fractionation strategies in Parkinson's disease patients experiencing symptom re-emergence due to wearing-off? Eur Neurol 2009; 69-75.

² Stocchi F et al. Initiating Levodopa/Carbidopa Therapy With and Without Entacapone in Early Parkinson Disease The STRIDE-PD Study. Ann Neurol 2010;68:18-27.

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

⁴ 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 I : early (uncomplicated) Parkinson's disease. European Journal of Neurology 2006, 13 ; 1170-1185

⁵ National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's Disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London, Royal College of Physicians, 2006

Réévaluation du Service Médical Rendu :

La maladie de Parkinson est caractérisée par une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques nigro-striés. Elle associe tremblements au repos, rigidité, akinésie ou bradykinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs, s'associent, 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.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique, en association au traitement par lévodopa/bensérazide ou lévodopa/carbidopa

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important.

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

La Commission de la Transparence demande à être tenue informée des conclusions des autorités d'enregistrement sur les données complémentaires demandées au laboratoire, notamment concernant la tolérance cardiovasculaire dès que celles-ci sont disponibles.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescriptions

Taux de remboursement : 65 %

	Modifications d'AMM intervenues	
	Ancien libellé : AMM en vigueur au 27/02/2007	Nouveau libellé : AMM en vigueur au 10/06/2010
Posologie et mode d'administration	[...] L'insuffisance rénale n'influence pas le profil pharmacocinétique de l'entacapone et il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie. Toutefois, une augmentation de l'intervalle entre les prises pourra être envisagée chez les patients dialysés (voir rubrique 5.2). <i>Sujets âgés</i> : Aucun ajustement de la posologie d'entacapone n'est nécessaire chez les patients âgés. <i>Enfants</i> : Comtan ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans suite à un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité. <u>Mode d'administration</u> L'entacapone est administré par voie orale simultanément avec chaque dose de lévodopa/carbidopa ou lévodopa/ bensérázide. L'entacapone peut être administré avec les formes standard de lévodopa. L'efficacité de l'entacapone en tant qu'adjuvant aux formes à libération prolongée de la levodopa/inhibiteurs de la dopa décarboxylase n'a pas été prouvée. L'entacapone peut être pris avec ou sans aliments (voir rubrique 5.2).	[...] <i>Insuffisance rénale</i> : l'insuffisance rénale n'influence pas le profil pharmacocinétique de l'entacapone et il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie. Toutefois, une augmentation de l'intervalle entre les prises pourra être envisagée chez les patients dialysés (voir rubrique 5.2). <i>Insuffisance hépatique</i> : voir rubrique 4.3. <i>Sujets âgés</i> : Aucun ajustement de la posologie d'entacapone n'est nécessaire chez les patients âgés. <i>Population pédiatrique</i> : La sécurité d'emploi et l'efficacité de Comtan chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. <u>Mode d'administration</u> L'entacapone est administré par voie orale simultanément avec chaque dose de lévodopa/carbidopa ou lévodopa/ bensérázide. L'entacapone peut être pris avec ou sans aliments (voir rubrique 5.2).
Contre-indications	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Insuffisance hépatique. Phéochromocytome. L'association de l'entacapone à des inhibiteurs non sélectifs des monoamines oxydases (IMAO-A et IMAO-B) comme par exemple la phénelzine et la tranylcypromine est contre-indiquée. L'utilisation concomitante de l'entacapone avec une association d'IMAO-A sélectif et d'IMAO-B sélectif est contre-indiquée (voir rubrique 4.5). Antécédents de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) et/ou de rhabdomyolyse non traumatique.	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Insuffisance hépatique. Phéochromocytome. Utilisation concomitante de l'entacapone et des inhibiteurs non sélectifs des monoamines oxydases (IMAO-A et IMAO-B) comme par exemple la phénelzine et la tranylcypromine. Utilisation concomitante de l'entacapone et d'une association d'IMAO-A sélectif et d'IMAO-B sélectif (voir rubrique 4.5). Antécédents de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) et/ou de rhabdomyolyse non traumatique.
Mise en garde et précautions particulières d'emploi	[...] [...] Pour les patients présentant une diarrhée, un suivi du poids est recommandé afin d'éviter une perte de poids potentielle excessive. [...]	[...] <i>L'entacapone doit être administré avec précaution chez les patients atteints de cardiopathies ischémiques.</i> [...] Pour les patients présentant une diarrhée, un suivi du poids est recommandé afin d'éviter une perte de poids potentielle excessive. <i>Une diarrhée prolongée ou persistante survenant lors de la prise d'entacapone peut être un signe de colite. En cas de diarrhée prolongée ou persistante, le médicament doit être arrêté et un traitement médical approprié ainsi que des investigations doivent être envisagés.</i> <i>Un comportement de jeu pathologique, une augmentation de la libido et une hypersexualité ont été observés chez des patients atteints d'une</i>

Modifications d'AMM intervenues		
	Ancien libellé : AMM en vigueur au 27/02/2007	Nouveau libellé : AMM en vigueur au 10/06/2010
Effets indésirables	[...] Tableau 1* Effets indésirables Affections du système nerveux Très fréquent : Dyskinésies Fréquent : Aggravation du syndrome parkinsonien, vertiges, dystonie, hyperkinésie Affections gastro-intestinales Très fréquent : Nausées Fréquent : Diarrhée, douleurs abdominales, sécheresse de la bouche, constipation, vomissements Très rare : Anorexie Fréquence indéterminée : Colite Affections du rein et des voies urinaires Très fréquent : Coloration des urines Affections de la peau et du tissu sous-cutané Rare : Rash érythémateux ou maculopapuleux Très rare : Urticaire Fréquence indéterminée : Décoloration de la peau, barbe et ongles Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent : Fatigue, hypersudation, chute Très rare : Perte de poids	<i>maladie de Parkinson et traités par des agonistes de la dopamine et d'autres traitements dopaminergiques tels que l'entacapone en association à la lévodopa.[...]</i> [...] Tableau 1* Effets indésirables Affections psychiatriques Fréquent : Insomnies, hallucinations, confusion, rêves anormaux Très rare : Agitation Affections du système nerveux Très fréquent : Dyskinésies Fréquent : Aggravation du syndrome parkinsonien, vertiges, dystonie, hyperkinésie Affections cardiaques** Fréquent : Manifestations de cardiopathie ischémique autres que l'infarctus du myocarde (par exemple l'angor) Peu fréquent : Infarctus du myocarde Affections gastro-intestinales Très fréquent : Nausées Fréquent : Diarrhée, douleurs abdominales, sécheresse de la bouche, constipation, vomissements Très rare : Anorexie Fréquence indéterminée : Colite Affections hépatobiliaires Rare : Anomalies des tests de la fonction hépatique Fréquence indéterminée : Hépatite principalement de type cholestatique (voir rubrique 4.4) Affections de la peau et du tissu sous-cutané Rare : Rash érythémateux ou maculopapuleux Très rare : Urticaire Fréquence indéterminée : Décoloration de la peau, cheveux, barbe et ongles Affections du rein et des voies urinaires Très fréquent : Coloration des urines Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent : Fatigue, hypersudation, chute Très rare : Perte de poids

Modifications d'AMM intervenues		
	Ancien libellé : AMM en vigueur au 27/02/2007	Nouveau libellé : AMM en vigueur au 10/06/2010
	Affections hépatobiliaires <i>Rare : Anomalies des tests de la fonction hépatique</i> <i>Fréquence indéterminée : Hépatite de type cholestatique (voir rubrique 4.4)</i> Affections psychiatriques <i>Fréquent : Insomnies, hallucinations, confusion, rêves anormaux</i> <i>Très rare : Agitation</i> * Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : Très fréquent (>1/10) ; fréquent (>1/100, <1/10) ; peu fréquent (>1/1 000, <1/100) ; rare (>1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles puisqu'aucune estimation valable ne peut se faire sur la base des études cliniques ou épidémiologiques). [...] [...]	*Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : Très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles puisqu'aucune estimation valable ne peut se faire sur la base des études cliniques ou épidémiologiques). **Les incidences des infarctus du myocarde et des autres manifestations de cardiopathie ischémique (0,43% et 1,54% respectivement) sont issues d'une analyse de 13 études en double-aveugle impliquant 2082 patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose et recevant l'entacapone.[...] <i>Des patients atteints d'une maladie de Parkinson et traités par des agonistes de la dopamine et d'autres traitements dopaminergiques, tels que l'entacapone en association à la lévodopa, particulièrement à dose élevée, ont présenté des comportements de jeu pathologique, une augmentation de la libido et une hypersexualité, qui ont le plus souvent disparu après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.[...]</i>
Surdosage	<i>Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. La dose la plus élevée d'entacapone administrée à l'homme, a été de 2 400 mg par jour. Le traitement de l'intoxication aiguë est symptomatique.</i>	<i>Des cas isolés de surdosage pour lesquels la dose quotidienne rapportée la plus élevée était de 16 000 mg ont été rapportés après la commercialisation. Dans ces cas, les symptômes et signes aigus de surdosage rapportés comprenaient confusion, diminution de l'activité, somnolence, hypotonie, décoloration de la peau et urticaire. Le traitement de l'intoxication aiguë est symptomatique.</i>
Propriétés pharmacodynamique	Classe pharmacothérapeutique : <i>inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase</i>, code ATC : NO4 BX 02.	Classe pharmacothérapeutique : <i>autres agents dopaminergiques</i>, code ATC : N04 BX 02.