



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 septembre 2015

TOCOPA, gélule

Tube de 30 gélules (CIP : 34009 335 829 7 5)

Laboratoire ARKOPHARMA

DCI	Acétate d'alpha-tocophérol (vitamine E)
Code ATC (2010)	A11HA03 (Tocophérol (vitamine E))
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement des carences en vitamine E »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure nationale) 16 juin 1992	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non soumis à prescription médicale	
Classement ATC	A A11 A11H A11HA A11HA03	Voies digestives et métabolisme Vitamines Autres préparations vitaminiques Autres préparations vitaminiques non associées Tocophérol (vitamine E)

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 7 janvier 2011 (JO du 12/04/2011).

Dans son dernier avis de renouvellement du 8 septembre 2010, la Commission a considéré que le SMR de TOCOPA était important dans les carences avérées en vitamine E.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement des carences en vitamine E. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

A l'appui de sa demande de renouvellement d'inscription, le laboratoire a fourni une revue systématique de la littérature Cochrane publiée en 2014 (Okebukola et al. 2014)¹ qui a évalué l'efficacité de la supplémentation en vitamine E sur la fréquence de troubles dus aux carences en vitamine E chez les personnes atteintes de mucoviscidose. Elle a porté sur des études contrôlées randomisées.

¹ PO. Okebukola, S.Kansra, J.Barrett. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis (Review). The Cochrane collaboration, 2014, Issue 12

Au total, 4 études ont été retenues (n=141 patients), elles ont comparé la supplémentation par vitamine E sous différentes formes galéniques (soluble dans l'eau ou dans les corps gras) et posologies à un placebo ou à la non supplémentation. Les résultats montrent que la supplémentation en vitamine E a entraîné une amélioration des taux sanguins de vitamine E (critère de substitution) à 1, 3 et 6 mois chez les patients atteints de mucoviscidose par rapport au placebo ou à la non supplémentation, bien que les études aient pu comporter des risques de biais (selon les auteurs). A noter que le critère de jugement le plus pertinent, l'incidence de troubles dus aux carences en vitamine E, n'a pas été évalué dans les études incluses. La transposabilité des résultats est par ailleurs limitée en raison de l'hétérogénéité des formulations évaluées qui peuvent différer en termes de biodisponibilité.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période de novembre 2010 à novembre 2013). Ces données de pharmacovigilance internationales n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), TOCOPA a fait l'objet de 6 725 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la carence avérée en vitamine E et ses modalités de prise en charge^{2,3,4,5} ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 8 septembre 2010, la place de TOCOPA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

² A. Elkamil., K. K. Johansen, J. Aasly. Ataxia with Vitamin E Deficiency in Norway. J Mov Disord 2015;8:33-36.

³ F. Al Hentati , G. El-Euch, Y. Bouhlal et al. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 103 (3rd series) Ataxic Disorders, 2012

⁴ S. Jayadev and T. D. Bird. Hereditary ataxias: overview. Genetics in medicine, Volume 15, Number 9 , Septembre 2013

⁵ Orphanet - Ataxie par déficit en vitamine E, consulté le 26 août 2015, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=96&lng=FR

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 8 septembre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Les déficits en vitamine E sont rares dans les pays industrialisés. Ils peuvent entraîner une neuropathie ataxiante, une polyneuropathie périphérique, une rétinite pigmentaire ou une hémolyse. Ces signes n'apparaissent que pour des carences profondes et prolongées.

► L'intérêt d'un apport oral de vitamine E n'est établi que dans les carences avérées.

Aux posologies habituellement utilisées, cette spécialité ne semble pas exposer à des effets indésirables graves et/ou fréquents.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans le traitement des carences avérées en vitamine E est important.

► La vitamine E est un traitement curatif.

► Les carences avérées en vitamine E sont principalement liées à :

- des maladies génétiques rares : hypobétalipoprotéinémie et abétalipoprotéinémie, responsables de troubles de l'absorption des lipides, mucoviscidose avec pancréatite, et l'ataxie avec déficit en vitamine E
- une malabsorption par résection du grêle ou syndrome du grêle court, exceptionnellement maladie de Crohn, nutrition parentérale prolongée,
- des maldigestions sévères liées à un défaut d'émulsion des lipides intraluminaux par cholestase ou pancréatite chronique.

Lorsque la carence en alpha-tocophérol est objectivée par le dosage plasmatique, la vitamine E peut être utilisée essentiellement par voie orale. L'utilisation de la voie injectable est rarement nécessaire et fonction de la cause de ce déficit.

En dehors des carences avérées, l'intérêt d'un apport oral de vitamine E n'est pas établi et il n'y a pas lieu de prescrire la vitamine E.

► Il existe des alternatives par voie orale et injectable.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TOCOPA reste important, uniquement dans les carences avérées en vitamine E.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, à la posologie de l'AMM, uniquement dans le traitement des carences avérées en vitamine E, notamment dans les situations suivantes :

- maladies génétiques rares : hypobétalipoprotéinémie et abétalipoprotéinémie, responsables de troubles de l'absorption des lipides, mucoviscidose avec pancréatite, et l'ataxie avec déficit en vitamine E,
- malabsorption par résection du grêle ou syndrome du grêle court, exceptionnellement maladie de Crohn, nutrition parentérale prolongée,
- maldigestions sévères liées à un défaut d'émulsion des lipides intraluminaux par cholestase ou pancréatite chronique.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement**

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