

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 janvier 2016

tolcapone

TASMAR 100 mg, comprimé pelliculé

Flacon en verre de 100 comprimés (CIP : 34009 345 466 4 8)

Laboratoire MEDA PHARMA

Code ATC	N04BX01 (antiparkinsonien / autre dopaminergique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« 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 catéchol-O-méthyltransférase COMT.</p> <p>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.</p> <p>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. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 27/08/1997 Rectificatifs (21/03/2012, 29/10/2012, 05/03/2014) : rubriques 4.4 et 4.8 du RCP (cf. annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription réservée aux spécialistes en neurologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classement ATC	N Système nerveux N04 Antiparkinsoniens N04B Dopaminergiques N04BX Autres dopaminergiques N04BX01 Tolcapone

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31/03/2011.

Dans son dernier avis du 2 février 2011 (Réévaluation du SMR dans le cadre de l'article 163-12 du code de la sécurité sociale et demande de renouvellement de l'inscription Sécurité Sociale), la Commission a considéré que le SMR de TASMAR restait faible dans l'indication de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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 catéchol-O-méthyltransférase 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

[...]

« Mises en garde 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 lécodopa 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, ictere, 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. » [...]

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni les publications de cinq études observationnelles non comparatives.^{1,2,3,4,5}

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 (PSURs couvrant la période du 02/03/2010 au 01/03/2015).
- Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées : concernant les rubriques Section 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » (cf. annexe).

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel printemps 2015), TASMAR n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la maladie de Parkinson et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.^{6,7,8}

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 2 février 2011, la place de TASMAR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Ebersbach G., Storch A. Tolcapone in elderly patients with Parkinson's disease: a prospective open-label multicenter non-interventional trial. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009 Jul-Aug; 49(1): e40-4.

² Lees A, Oertel W. TASMAR® (Tolcapone) COMT Inhibitor for Use in the treatment of Parkinson's Disease.

³ Müller T, Fischer G. Tolcapone is an efficacious, safe and well tolerated compound: an open, observational Study. *Akt Neurol* 2009; 36: 499-505.

⁴ Ebersbach G., Hahn K., Lorrain M., Storch A. Tolcapone improves sleep in patients with advanced Parkinson's disease (PD). *Archives of Gerontology and Geriatrics* 51 (2010) e125-e128.

⁵ Müller T. Tolcapone addition improves Parkinson's disease associated nonmotor symptoms. *Ther Adv Neurol Discord.* 2014, Vol. 7(2) 77-82.

⁶ Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20:5-15.

⁷ Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Late (complicated) Parkinson's disease. http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guidline_papers/EFNS_guideline_2011_Late_complicated_Parkinsons_disease.pdf

⁸ Haute Autorité de Santé. Guide Parcours de Soins - Maladie de Parkinson - Juin 2014 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201204/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf

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 2 février 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- La maladie de Parkinson associe tremblements au repos, rigidité, bradykinésie ou akinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs sont associés, au cours de l'évolution, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-dououreuses 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 entre dans le cadre d'un traitement symptomatique, en association au traitement par lévodopa/bensérazide ou lévodopa/carbidopa.
- Compte tenu du risque hépatotoxique, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modeste.
- TASMAR est indiqué chez les patients qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à l'entacapone.
- Cette spécialité est un traitement de deuxième intention chez le patient ayant des fluctuations motrices sous lévodopa/bensérazide ou lévodopa/carbidopa.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TASMAR reste faible dans l'indication de l'AMM.

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 dans l'indication de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé : 15 %**

► **Conditionnements**

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

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

Tableau 1 : Modifications apportées au RCP depuis la dernière évaluation par la Commission de la transparence en 2011

	Dernière évaluation par la CT en 2011	Version Juillet 2014
Section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<p>[...]</p> <p>Les patients traités pour la maladie de Parkinson par des médicaments augmentant le tonus dopaminergique central, particulièrement à un haut dosage, ont présenté une augmentation de la libido, une hypersexualité, un jeu pathologique, généralement réversible après la réduction du dosage ou l'arrêt du traitement.</p> <p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p><u>Troubles du contrôle des impulsions:</u> Les patients doivent être surveillés de façon régulière à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être tenus informés que des troubles du contrôle des impulsions comportant le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, consommation excessive de nourriture (binge eating) et alimentation compulsive, peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques tels que le TASMAR® en association avec la lévodopa. La réévaluation du traitement est alors recommandée si de tels symptômes apparaissent.</p> <p>[...]</p>

Section 4.8 Effets indésirables	<p>[...]</p> <p>Très fréquent (>1/10) Fréquent (≥1/100 à <1/10) Peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100) Rare (≥1/10.000 à <1/1.000) Très rare (<1/10.000), inconnu (estimation impossible avec les données disponibles)</p> <p>Le tableau ci-dessus résume les effets indésirables avec un lien potentiel de causalité avec TASMAR®, signalés dans le cadre d'essais cliniques randomisés, en groupes parallèles, contrôlés par placebo, chez des patients atteints de maladie de Parkinson.</p> <p>Résumé des réactions indésirables potentiellement liées à TASMAR® avec leurs incidences dans les essais de phase III contrôlés par placebo :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Classes de systèmes d'organes</th><th>Fréquence</th><th>Effets indésirables</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infections et infestations</td><td>Fréquent</td><td>Infection des voies aériennes supérieures</td></tr> <tr> <td>Affections psychiatriques</td><td>Très fréquent</td><td>Troubles du sommeil</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>Augmentation de rêves</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>Somnolence</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>Confusion</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>Hallucinations</td></tr> <tr> <td>Affections du système nerveux</td><td>Très fréquent</td><td>Dyskinésie</td></tr> </tbody> </table>			Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables	Infections et infestations	Fréquent	Infection des voies aériennes supérieures	Affections psychiatriques	Très fréquent	Troubles du sommeil			Augmentation de rêves			Somnolence			Confusion			Hallucinations	Affections du système nerveux	Très fréquent	Dyskinésie		
Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables																											
Infections et infestations	Fréquent	Infection des voies aériennes supérieures																											
Affections psychiatriques	Très fréquent	Troubles du sommeil																											
		Augmentation de rêves																											
		Somnolence																											
		Confusion																											
		Hallucinations																											
Affections du système nerveux	Très fréquent	Dyskinésie																											
<p>[...]</p> <p>Très fréquent (>1/10) Fréquent (≥1/100 à <1/10) Peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100) Rare (≥1/10.000 à <1/1.000) Très rare (<1/10.000), inconnu (estimation impossible avec les données disponibles)</p> <p>Le tableau ci-dessus résume les effets indésirables avec un lien potentiel de causalité avec TASMAR®, signalés dans le cadre d'essais cliniques randomisés, en groupes parallèles, contrôlés par placebo, chez des patients atteints de maladie de Parkinson.</p> <p>Résumé des réactions indésirables potentiellement liées à TASMAR® avec leurs incidences dans les essais de phase III contrôlés par placebo :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Classes de systèmes d'organes</th><th>Fréquence</th><th>Effets indésirables</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infections et infestations</td><td>Fréquent</td><td>Infection des voies aériennes supérieures</td></tr> <tr> <td>Affections psychiatriques</td><td>Très fréquent</td><td>Troubles du sommeil</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>Augmentation de rêves</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>Somnolence</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>Confusion</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>Hallucinations</td></tr> <tr> <td></td><td>Rare</td><td>Troubles du contrôle des impulsions* (Augmentation de la libido, hypersexualité, jeu pathologique, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture (binge eating), alimentation compulsive (voir rubrique 4.4))</td></tr> <tr> <td>Affections du système nerveux</td><td>Très fréquent</td><td>Dyskinésie</td></tr> </tbody> </table>			Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables	Infections et infestations	Fréquent	Infection des voies aériennes supérieures	Affections psychiatriques	Très fréquent	Troubles du sommeil			Augmentation de rêves			Somnolence			Confusion			Hallucinations		Rare	Troubles du contrôle des impulsions* (Augmentation de la libido, hypersexualité, jeu pathologique, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture (binge eating), alimentation compulsive (voir rubrique 4.4))	Affections du système nerveux	Très fréquent	Dyskinésie
Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables																											
Infections et infestations	Fréquent	Infection des voies aériennes supérieures																											
Affections psychiatriques	Très fréquent	Troubles du sommeil																											
		Augmentation de rêves																											
		Somnolence																											
		Confusion																											
		Hallucinations																											
	Rare	Troubles du contrôle des impulsions* (Augmentation de la libido, hypersexualité, jeu pathologique, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture (binge eating), alimentation compulsive (voir rubrique 4.4))																											
Affections du système nerveux	Très fréquent	Dyskinésie																											

		Dystonie		Dystonie
		Céphalées		Céphalées
		Etourdissements		Etourdissements
		Somnolence		Somnolence
	Fréquent	Hypokinésie		Symptômes orthostatiques
			Rare	Complexe de Symptômes du Syndrome Malin des Neuroleptiques (voir rubrique 4.4)
Troubles vasculaires	Très fréquent	Symptômes orthostatiques	Fréquent	Hypokinésie
	Fréquent	Syncope		Syncope
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées	Affections gastro-intestinales	Très fréquent
		Anorexie		Nausées
		Diarrhée		Diarrhée
	Fréquent	Vomissements	Fréquent	Vomissements
		Constipation		Constipation
		Xérostomie		Xérostomie
		Douleurs abdominales		Douleurs abdominales
		Dyspepsie		Dyspepsie
			Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Hypersudation	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Décoloration des urines	Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Douleurs thoraciques	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent
				Influenza
			Affections hépatobiliaires	Peu fréquent
				Lésion hépatocellulaire, dans de rares cas avec une évolution fatale* (voir rubrique 4.4)
			Investigations	Fréquent
				Augmentation de lalanine aminotransférase (ALT)

* Les réactions indésirables pour lesquelles aucune fréquence ne peut

		<p>être déterminée à partir des études cliniques (à savoir les cas où une réaction indésirable n'était pas observée lors des études cliniques mais rapportée seulement lors de la période de commercialisation) sont indiquées par un astérisque (*) et la catégorie de fréquence a été estimée selon le Guideline européen.</p> <p>[...]</p> <p>Troubles du contrôle des impulsions: Le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture (binge eating) et l'alimentation compulsive, sont des troubles qui peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques tels que le TASMAR® en association avec la lévodopa (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).</p> <p>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.ansm.sante.fr</p>
--	--	--