



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 mai 2017

entacapone

COMTAN 200 mg, comprimé pelliculé

Flacon de 60 comprimés (CIP : 34009 348 651 7 6)

Flacon de 100 comprimés (CIP : 34009 348 652 3 7)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Code ATC	N04BX02 (Antiparkinsonien inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase utilisé en association)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« L'entacapone est indiqué comme 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 22/09/1998
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 N Système nerveux central N04 Antiparkinsoniens N04B Dopaminergiques N04BX Autres dopaminergiques N04BX02 entacapone

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 24/03/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 18 juillet 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu de COMTAN restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« L'entacapone est indiqué comme 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec l'indication et réalisées aux posologies recommandées :

- Dans l'étude LARGO¹, les patients parkinsoniens ayant des fluctuations motrices sous lévodopa (dose médiane de L-dopa : 625 mg/j) ont été randomisés pour recevoir en plus, soit un placebo (229 patients), soit la rasagiline à la posologie de 1 mg/j (231 patients), soit l'entacapone à la posologie de 200 mg/j (227 patients). Le critère principal d'efficacité a été le changement (par rapport aux valeurs initiales) et après une période de traitement de 18 semaines du nombre moyen d'heures passées en période « OFF » au cours de la journée (déterminé par des agendas sur « 24 heures » complétés à domicile pendant les trois jours précédant chaque visite d'évaluation). **Résultats** : La différence moyenne du nombre d'heures passées en période « OFF » dans le groupe rasagiline par rapport au placebo a été de - 0,78 heures (IC à 95 % [- 1,18 ; - 0,39], p = 0,0001). La diminution moyenne quotidienne totale du temps OFF dans le groupe entacapone par rapport au placebo a été similaire (- 0,80 heure, IC à 95 % [-1,20 ; -0,41], p < 0,0001) à celle observée dans le groupe rasagiline à 1 mg par rapport au placebo².
- Une étude³ comparative, randomisée dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du pérampanel à celle du placebo et à celle de l'entacapone chez des patients traités par L-dopa pour une maladie de Parkinson modérément sévère avec fluctuations motrices. Les résultats ne sont pas commentés, le pérampanel n'ayant pas obtenu d'AMM dans le traitement symptomatique de la maladie de Parkinson.

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 du 17/01/2012 au 16/01/2016). L'exposition aux spécialités à base d'entacapone, à partir des quantités vendues en kg et sur la base d'une posologie quotidienne moyenne de 800 mg/j, serait de 1 618 304 patients-années dans le monde et depuis le début de la commercialisation.

► Depuis la précédente évaluation de la Commission, les sections 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) et 4.8 (Effets indésirables) du RCP ont été modifiées en 2012, conformément aux recommandations du PhVWP européen (ex PRAC) avec apparition d'une mise en garde sur le risque de troubles du contrôle des impulsions. Le RCP précise que « les patients et les aidants doivent être informés sur le fait que des troubles du contrôle des impulsions incluant le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques tel que COMTAN en association avec la lévodopa. Une révision du traitement est recommandée si de tels symptômes apparaissent ».

Par ailleurs, les risques importants suivants continuent de faire l'objet d'une surveillance particulière :

- syndrome malin des neuroleptiques ;

¹ Stocchia F, Rabey J M .Effect of rasagiline as adjunct therapy to levodopa on severity of OFF in Parkinson's disease. Eur J Neurology 2011;18:1373-1378.

² Cf. avis de réévaluation du SMR rendu pour AZILECT 1mg, comprimé, 06/10/2010.

³ Rascol O et al. Perampanel in Parkinson disease fluctuations: a double-blind randomized trial with placebo and entacapone. Clin Neuropharmacol 2012;35:15-20.

- rhabdomyolyse ;
- troubles du système hépatobiliaire ou anomalie des paramètres hépatiques ;
- diarrhée prolongée ou colite ;
- hypotension orthostatique ;
- réactions cutanées ou allergiques sévères.

Lors du précédent avis, la commission de la Transparence avait demandé 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. L'entacapone n'a pas été associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde par rapport aux non utilisateurs d'entacapone dans deux études observationnelles de cohorte (rétrospective) nord-américaine :

- l'une, demandée par la FDA, a été réalisée chez 2 370 patients adultes de moins de 65 ans à partir de la base données MarketScan (étude CCOM998A2001) : la population étudiée était composée de patients ayant une première prescription d'entacapone en association à la L-dopa/IDDC + agoniste dopaminergique et/ou IMAO-B et d'utilisateurs de L-dopa/IDDC + agoniste dopaminergique et/ou IMAO-B (sans entacapone) entre le 1er juillet 2000 et le 31 décembre 2011. Les patients sans prescription d'entacapone ont été appariés avec des patients exposés à l'entacapone avec une durée de traitement comparable (+/- 30 jours) ; 2 370 patients ont été inclus dans chacun des deux groupes de traitement.
- l'autre a suivi des patients de plus de 65 ans à partir de la base de données Medicare (étude de Graham et al⁴). Au total, 26 043 patients ont été répartis dans deux groupes en fonction de la nature du nouveau traitement associé à la L_Dopa : entacapone (n = 8 681) et agoniste dopaminergique ou IMAO-B (n = 17 362). Le suivi a duré 2 569 et 5 385 personnes-années, respectivement

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), COMTAN a fait l'objet de 9 664 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 maladie de Parkinson et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{5,6}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 18 juillet 2012, la place de l'entacapone (COMTAN) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Selon le guide de parcours de soins de la HAS, le traitement des complications motrices liées au traitement dopaminergique nécessite « avant tout réajustement thérapeutique :

- d'envisager la responsabilité éventuelle de
 - o la qualité de la prescription médicale (précision des doses et horaires de prise) et de son respect par le patient
 - o de médicaments associés susceptibles d'aggraver les complications motrices et non-motrices ;

⁴ Graham DJ et al. Cardiovascular and mortality risks in Parkinson's disease patients treated with entacapone. *Mov Disord* 2013;28:490-7.

⁵ Interventions spécifiques : traitement médicamenteux des troubles moteurs au stade avancé. Guide du parcours de soins - Maladie de Parkinson. Haute Autorité de Santé, septembre 2016. Guide téléchargeable sur www.has-sante.fr.

⁶ Marsala SZ, Gioulis M, Ceravolo R, Tinazzi M. A systematic review of catechol-O-methyltransferase inhibitors: efficacy and safety in clinical practice. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:185-90.

- de faire un état journalier minutieux de l'évolution motrice et d'évaluer en particulier la réponse à la première prise matinale de L-Dopa ;
- puis, d'optimiser la dopathérapie pour tendre vers une stimulation dopaminergique continue:
 - fractionnement de la dose quotidienne en augmentant la fréquence des prises et en diminuant la dose unitaire à la recherche de la dose minimale efficace ;
 - adaptation des horaires de prise (prescription de la L-Dopa standard une demi-heure avant les repas ou 1 h 30 après) ;
 - prescription de formes galéniques différentes, soit solubles, soit à libération prolongée ;
 - conseil de régime protéique décalé éventuel, sous surveillance diététique impérative.

On pourra alors enfin adjoindre à la L-Dopa d'autres traitements. Parmi ces traitements, en 1ère intention figurent les agonistes dopaminergiques en administration orale ou transdermique et les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase dont l'entacapone (COMTAN). »

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 18 juillet 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► La maladie de Parkinson est caractérisée par une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques nigro-striés. Elle associe tremblements de 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-douleuruses 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.

► COMTAN entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de l'entacapone reste important.

► Cette spécialité est un médicament de 2^{ème} intention utilisée en association au traitement par lévodopa/carbidopa ou lévodopa/bensérazide.

► Il existe des alternatives thérapeutiques en cas de fluctuations motrices de fin de dose non stabilisées avec l'association lévodopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COMTAN reste important 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 : 65 %**

► **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.