



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juillet 2015

STALEVO 50 mg/12,5 mg/200 mg, comprimé pelliculé

F/100 (CIP : 3400936345386)

STALEVO 100 mg/25 mg/200 mg, comprimé pelliculé

F/100 (CIP : 3400936345737)

STALEVO 150 mg/37,5 mg/200 mg, comprimé pelliculé

F/100 (CIP : 3400936346277)

STALEVO 200 mg/50 mg/200 mg, comprimé pelliculé

F/100 (CIP : 3400938538847)

STALEVO 75 mg/18,75 mg/200 mg, comprimé pelliculé

F/100 (CIP : 3400939441962)

STALEVO 125 mg/31,25 mg/200 mg, comprimé pelliculé

F/100 (CIP : 3400939442563)

STALEVO 175 mg/43,75 mg/200 mg, comprimé pelliculé

F/100 (CIP : 3400926704209)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

DCI	Lévodopa/Carbidopa/Entacapone
Code ATC (2015)	N04BA03 (antiparkinsonien dopaminergique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« STALEVO est indiqué dans le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose qui ne peuvent être stabilisées avec l'association lévodopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase (DDC). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (Procédure nationale) STALEVO 50 mg/12,5 mg/200 mg, STALEVO 100 mg/25 mg/200 mg, STALEVO 150 mg/37,5 mg/200 mg et STALEVO 200 mg/50 mg/200 mg : 17 octobre 2003 STALEVO 75 mg/18,75 mg/200 mg, STALEVO 125 mg/31,25 mg/200 mg : 27 mars 2009 STALEVO 175 mg/43,75 mg/200 mg : 24 août 2011
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	N Système nerveux N04 Antiparkinsoniens N04B Dopaminergiques N04BA Dopa et dérivés de la dopa N04BA03 Lévodopa, inhibiteur DCC et inhibiteur COMT

02 CONTEXTE

Examen de des spécialités STALEVO 50 mg/12,5 mg/200 mg, STALEVO 100 mg/25 mg/200 mg, STALEVO 150 mg/37,5 mg/200 mg, STALEVO 200 mg/50 mg/200 mg et STALEVO 175 mg/43,75 mg/200 mg, réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 20/08/2014.

Examen des spécialités STALEVO 75 mg/18,75 mg/200 mg et STALEVO 125 mg/31,25 mg/200 mg, par effet de gamme.

Dans son dernier avis de renouvellement du 18/07/2012, la Commission a considéré que le SMR des spécialités STALEVO inscrites restait important dans l'indication de l'AMM.

Dans l'avis d'inscription de la spécialité STALEVO 175 mg/43,75 mg/200 mg, comprimé pelliculé du 17/10/2012, la Commission a considéré que le SMR de la spécialité était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« STALEVO est indiqué dans le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose qui ne peuvent être stabilisées avec l'association lévodopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase (DDC). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni les données cliniques de deux études cliniques réalisées chez des patients ayant une maladie de Parkinson et présentant des fluctuations de fin de dose :

- une étude multicentrique, randomisée, en ouvert¹ ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'association lévodopa/carbidopa/entacapone (LCE) instaurée juste après inclusion du patient à celles de l'association LCE instaurée 4 semaines après inclusion, à 4 et 8 semaines de traitement, chez 359 patients traités par lévodopa/carbidopa ;
- une étude multicentrique non comparative en ouvert² ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement par LCE chez 113 patients traités par lévodopa/bensérazide ou lévodopa/carbidopa.

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

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni les données de tolérance correspondant au PSUR couvrant la période du 18/10/2012 au 17/10/2013.

► Suite aux potentiels risques d'infarctus du myocarde et de cancer de prostate rapportés avec l'entacapone lors de l'étude de phase III STRIDE-PD³, réalisée chez des patients à un stade précoce de la maladie de Parkinson, les données de deux cohortes de patients ont été étudiées :

- une analyse rétrospective des données de patients ayant une maladie de Parkinson issus de la base médico-administrative nationale finnoise a été réalisée. Au total, 30 231 hommes ont été classés en deux groupes : patients recevant l'association LCE (n=1 141) ; patients recevant l'association lévodopa/carbidopa sans entacapone (n=8 482). Un traitement par agoniste dopaminergique et/ou IMAO-B était éventuellement associé à ces traitements.
- une analyse rétrospective⁴ des données des patients parkinsoniens traités uniquement par lévodopa entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2010 issus de la base américaine Medicare a été effectuée. Au total, 26 043 patients ont été classés en deux groupes en

¹ Lew MF, Somogyi M, McCague K et al. Immediate versus delayed switch from levodopa/carbidopa to levodopa/carbidopa/entacapone: effects on motor function and quality of life in patients with Parkinson's disease with end-of-dose wearing off. *Int J Neurosci.* 2011;121:605-13.

² Eggert K, Skogar O, Amar K et al. Direct switch from levodopa/benserazide or levodopa/carbidopa to levodopa/carbidopa/entacapone in Parkinson's disease patients with wearing-off: efficacy, safety and feasibility--an open-label, 6-week study. *J Neural Transm.* 2010;117:333-42.

³ Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol.* 2010 ;68:18-27.

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

fonction de la nature du nouveau traitement associé : entacapone (n=8 681); agoniste dopaminergique ou IMAO-B (n=17 362).
Les données issues de ces deux cohortes n'ont pas confirmé les signaux évoqués lors du renouvellement des spécialités en juillet 2012.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, le paragraphe relatif au trouble du contrôle des impulsions (rubrique 4.8 Effets indésirables) a été modifié comme suit :

« *Troubles du contrôle des impulsions : le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou 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 contenant de la lévodopa tel que Stalevo (voir rubrique 4.4).* »

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), STALEVO a fait l'objet de 95 480 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.^{5,6,7}
Depuis la dernière réinscription par la Commission du 10 mars 2010, la place de STALEVO dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions des avis du 18 juillet 2012 et du 17 octobre 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 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.

5 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 Jan;20(1):5-15.

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

7 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_parours_de_soins_parkinson.pdf

- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important. Les doses fixes de cette triple association lévodopa/carbidopa/entacapone devront cependant correspondre aux doses des trois principes actifs les plus adaptées à la situation du patient.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment l'association des spécialités à base de lévodopa/carbidopa (MODOPAR) et d'entacapone (COMTAN).
- ▶ Ces spécialités sont des traitements de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par STALEVO reste important dans les indications de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

▶ Conditionnements

A noter, le rapport des doses des spécialités à libération immédiate associant lévodopa/carbidopa est de 10/1 (SINEMET, lévodopa 100mg/carbidopa 10mg et 250 mg/25 mg). Ce rapport est de 4/1 pour les spécialités STALEVO.