

EVALUATIE rapport dag 60**TASMAR 100 MG****100 Filmomhulde tabletten 100 mg**

oraal

N04BX01

tolcapon

registratie

Titul.: VALEANT PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL

Delegation of Power : Farmaconsult

reg.n°: EU/1/97/044/006

reg. datum: 22/12/2004 (valid.: 31/08/2009)

Procedure:

EU - central - compl.

-

contract.

VALEANT PHARMACEUTICALS BENELUX & SCANDINAVIA, Postbus 328, NL 2700 AH ZOETERMEER

1. Identificatie van de specialiteit

- 1.1. volledige naam van de specialiteit
TASMAR 100 MG
- 1.2. werkzaam bestanddeel (werkzame bestanddelen)
tolcapon, 100 mg
- 1.3. galenische vorm
Filmomhulde tabletten
- 1.4. primaire verpakking
glazen flacon
- 1.5. totaal volume in de verkoopverpakking
100 Filmomhulde tabletten
- 1.6. andere geregistreerde verpakkingen en hun vergoedingsstatuut op datum van de huidige aanvraag
-
- 1.7. toedieningsweg
oraal
- 1.8. ATC code
N04BX01
- 1.9. identiteit van de aanvrager
CTG
- 1.10. registratie
n° : EU/1/97/044/006
datum : 22/12/2004
uiterste geldigheidsdatum : 31/08/2009
statuut en gevolgde procedure :
EU - central - compl.
-

1.11. Wetenschappelijke bijsluiter (datum : 27/08/1997) :

Indicatie

Tasmar is in combinatie met levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met levodopa-responsieve idiopathische ziekte van Parkinson en motorische fluctuaties, die niet reageerden op of intolerant zijn voor andere COMT remmers. Vanwege het risico van mogelijke fatale acute leverbeschadiging, dient Tasmar niet overwogen te worden als eerste stap ter aanvulling van levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa. Indien er geen substantiële klinische verbetering wordt gezien binnen 3 weken na starten met de behandeling, dient Tasmar gestaakt te worden.

Posologie en wijze van toediening

Het toedienen van Tasmar is beperkt tot het voorschrijven en supervisie door artsen met ervaring in de behandeling van gevorderde ziekte van Parkinson.

Dosering

De aanbevolen dosering van Tasmar is driemaal daags 100 mg, altijd als een toevoeging aan levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa therapie. Alleen in uitzonderlijke gevallen, als de te verwachten stapsgewijze klinische verbetering het toegenomen risico op leverreacties rechtvaardigt, zou de therapie verhoogd kunnen worden naar 3 maal daags 200 mg. Indien binnen de 3 weken na de start van de behandeling geen substantiële klinische verbetering optreedt, dient Tasmar gestaakt te worden (ongeacht de dosis). De maximale therapeutische dosering van driemaal daags 200 mg mag niet overschreden worden aangezien er geen bewijs bestaat voor additionele effectiviteit bij hogere doses.

De leverfunctie dient gecontroleerd te worden voorafgaande aan de start van de behandeling met Tasmar en vervolgens gecontroleerd, elke 2 weken gedurende het eerste jaar van de behandeling, elke 4 weken gedurende de volgende 6 maanden en elke 8 weken daarna. Als de dosis wordt verhoogd tot 3 maal daags 200 mg, dient de leverenzymmonitoring plaats te vinden voorafgaande aan de verhoging van de dosis en vervolgens opnieuw geïnitieerd te worden volgens bovengenoemde sequentie van frequenties.

De behandeling met Tasmar dient eveneens gestaakt te worden indien de ALT (alanine aminotransferase) en/of AST (aspartaat aminotransferase) de bovenlimiet van de normaalwaarde overstijgt of indien er zich symptomen of tekenen van leverfalen ontwikkelen.

Levodopa-aanpassingen tijdens de Tasmar behandeling:

Omdat Tasmar de afbraak van levodopa in het lichaam vermindert, kunnen er bijwerkingen optreden ten gevolge van toegenomen levodopaconcentraties bij het begin van de Tasmar behandeling. In klinisch onderzoek was een verlaging van de dagelijkse levodopadosis nodig bij meer dan 70% van de patiënten die dagelijks meer dan 600 mg levodopa gebruikten, of bij patiënten met matige of ernstige dyskinesie voorafgaande aan het begin van de behandeling.

Bij patiënten, bij wie een verlaging van de levodopadosis was vereist, was de gemiddelde verlaging ongeveer 30% van de dagelijkse levodopadosis. Bij het starten met Tasmar, dienen alle patiënten geïnformeerd te zijn aangaande de symptomen van te veel levodopa en wat te doen als dit zicht voordoet.

Levodopa-aanpassingen als Tasmar wordt gestaakt:

De volgende suggesties zijn gebaseerd op farmacologische overwegingen en zijn niet geëvalueerd in klinisch onderzoek. De levodopadosis dient niet verminderd te worden als de Tasmar therapie wordt gestaakt wegens bijwerkingen gerelateerd aan te veel levodopa. Echter, als de Tasmar therapie wordt gestaakt wegens andere redenen dan te veel levodopa, zou de levodopa mogelijk verhoogd moeten worden tot het niveau gelijk of groter aan dat van voor het begin van de Tasmar therapie, in het bijzonder wanneer de patiënt grote levodopareducties ondergaan heeft bij de start van Tasmar. In alle gevallen, dienen patiënten voorgelicht te worden ten aanzien van de symptomen van te weinig levodopa en wat te doen als het zich voordoet. Levodopa aanpassingen zijn meest waarschijnlijk vereist binnen 1-2 dagen na staken van Tasmar.

Patiënten met een verminderde nierfunctie: Bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatineklaring \geq 30 ml/min) is geen dosisaanpassing van Tasmar nodig.

Patiënten met een verminderde leverfunctie: Tasmar is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverziekte of verhoogde leverenzymen.

Bejaarden: Bij bejaarden is geen dosisaanpassing van Tasmar nodig.

Kinderen: Bij gebrek aan gegevens moet Tasmar niet gebruikt worden bij kinderen. Een mogelijke toepassing van tolcapon bij pediatrische patiënten werd niet geïdentificeerd.

Wijze van toediening

Tasmar wordt driemaal daags oraal toegediend. De eerste dosis Tasmar van de dag dient samen te worden ingenomen met de eerste dagdosering van het levodopapreparaat en de volgende doses dienen ongeveer 6 en 12 uur later te worden gegeven.

Tasmar kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Tasmar tabletten zijn filmomhuld en moeten in hun geheel worden ingenomen omdat tolcapon een bittere smaak heeft.

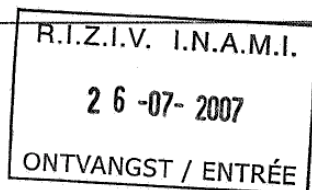
Tasmar kan met alle farmaceutische vormen van levodopa/benserazide en levodopa/carbidopa worden gecombineerd.

2. Voorstel voor terugbetaling zoals de CTG onderzoekt

WIJZIGING IN DE VERGOEDBAARHEID



Postbus 328, NL-2700 AH Zoetermeer
Stephensonstraat 45, NL-2723 RM Zoetermeer
Tel. +31 (0)79 330 24 24
Fax +31 (0)79 330 24 00
E-mail: informatie@valeant.com
www.valeant.com



058553

RIZIV
Dienst Geneeskundige verzorging
T.a.v. Voorzitter van de CTG
Via Apr. F. Arickx
Tervurenlaan 211
B-1150 Brussel
België

Zoetermeer, 23 juli 2007

Betreft:

Tasmar 100 MG, filmomhulde tabletten 100 x 100 mg; Praktisch probleem bij de vergoeding.

Geachte Mevrouw de voorzitter,

Tasmar 100 tabletten is terugbetaald sinds februari 2005 in Hoofdstuk IV § 356000, categorie Bf. Graag vragen wij uw aandacht voor het volgende probleem dat zich in de praktijk stelt.

Tasmar is in combinatie met levodopa/benserazide of levodopa/carbidopa geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met levodopa-responsieve idiopathische ziekte van Parkinson en motorische fluctuaties, die niet reageerden op of intolerant zijn voor andere COMT remmers.

Wanneer een geneesheer-specialist beslist om TASMAR aan een patiënt voor te schrijven, dan dient hij eerst aan de hand van een verslag, een machtigingsverzoek aan de adviserend geneesheer te richten.

De rechthebbende ontvangt dan een machtiging waarvan het model onder "b" in bijlage III van het KB van 21 december 2001 is vastgelegd en waarvan de geldigheidsduur is beperkt tot één maand.

Conform de goedgekeurde samenvatting van de productkenmerken dient de patiënt 3 weken na starten van de behandeling voor een vervolgconsultatie te gaan waarbij de geneesheer-specialist het klinische effect evalueert. Indien de geneesheer-specialist beslist de behandeling verder te zetten, dan kan op basis van een gemotiveerd verslag (met de resultaten van de opvolging van de patiënt met in het bijzonder aandacht voor de leverfunctie) de machtiging tot terugbetaling verlengd worden voor nieuwe perioden van 6 maanden.

Daar de adviserend geneesheer toch enige tijd nodig heeft om dit verzoek te beoordelen en administratief af te handelen, blijkt het in de praktijk dat de patiënt niet binnen 1 enkele week een nieuwe machtiging voor verlenging ontvangt. Een verpakking van 100 tabletten is normaal voldoende voor 33 dagen behandeling. De machtiging tot verlenging is nodig om een nieuwe verpakking TASMAR terugbetaald bij de apotheek te bekommen. Hierdoor wordt

de patiënt gedwongen om zijn behandeling te stoppen totdat de goedkeuring van de machtiging is ontvangen.

Daar het hier gaat om ernstig zieke patiënten van Parkinson, waarbij continue controle van de symptomen nagestreefd wordt, is dit een niet gewenste situatie voor zowel de patiënt als de behandelende arts.

Deze situatie is door geen van de betrokken partijen vroegtijdig onderkend. Op dit moment maken neurologen ons attent op het feit dat dit zelfs een reden is om TASMAR niet voor te schrijven, daar het voor hen onaanvaardbaar is dat de ingezette behandeling tussentijds gestopt wordt.

Het is zeer teleurstellend voor hen maar ook voor ons als firma, temeer daar deze problematiek enkel door administratieve procedures veroorzaakt wordt.

Bij de aanvraag voor terugbetaling van TASMAR hebben we ook duidelijk aangegeven dat TASMAR budgetbesparend is voor het RIZIV ten opzichte van de bestaande producten voor de behandeling van deze aandoening.

Mogelijke oplossing

Een mogelijke oplossing van dit praktisch probleem zou kunnen zijn de eerste machtigingsaanvraag niet voor 1 maand maar voor 2 tot 3 maanden te laten gelden.

Hierdoor hoeft de patiënt die baat heeft bij de behandeling met TASMAR, en dit na 3 weken heeft laten vaststellen door de geneesheer-specialist, niet te stoppen met zijn medicatie omdat zijn volgende machtiging niet tijdig ontvangen wordt, zoals dat nu gebeurt.

Dus als Tasmар na 3 weken niet effectief gebleken is, stopt de behandeling, daar wordt niet aan geraakt

Is TASMAR wel effectief dan kan de behandeling worden verdergezet en kan in de tussentijd dan de verlenging worden bekomen.

Hopende op een gunstige reactie van Uwentwege, verblijven wij inmiddels,

Met de meeste hoogachting,
Valeant Pharmaceuticals Benelux & Scandinavia BV



Rob Meijer
Financial Controller

Gelieve alle correspondentie aangaande deze brief te sturen naar onderstaand adres:
Farmaconsult bvba, Platanendreef 45, 9090 Melle

3. Evaluatie

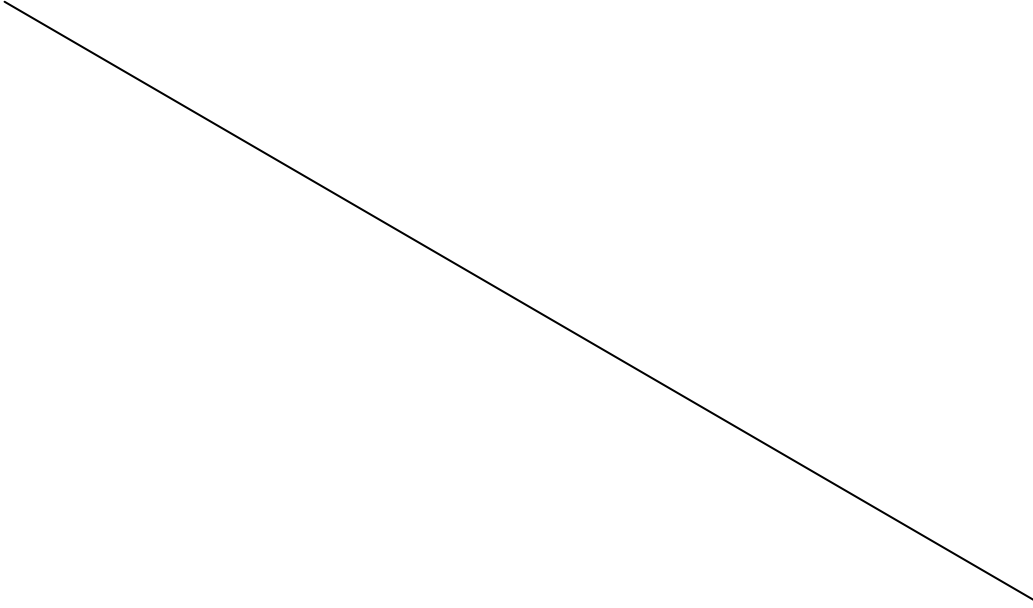
De fabrikant vraagt een langere termijn voor 1ste vergoedbare behandeling met Tasmar voor de Parkinson-patiënt : nu is het 1 maand met binnen de maand een neurologische herevaluatie tot verderzetting van behandeling. Een voorgestelde 1^{ste} termijn zou 2 à 3 maand kunnen zijn.

3.1 Toepassingsgebied^{1,2}

Voor Parkinson-patiënten kan er in de loop van de tijd met behandeling met L-dopa + perifere decarboxylase-inhibitor bvb Prolopa of Sinemet, een off-on fenomeen optreden. Dit zijn motorische fluctuaties die een verdere dosisverhoging van L-dopa vergen. Eén mogelijkheid van behandeling van motorische fluctuaties is het associëren van een COMT-inhibitor. COMT: catechol-O-methyltransferase, een ubiquitair enzyme doch vooral aanwezig in lever- en niercellen zowel in cytosolische vorm als membraneuze vorm (beide gecodeerd door gen op chromosoom 22). In België zijn beschikbaar als COMT-inhibitor: Tasmar (tolcapon) en Comtan (entacapon); ook de vaste associatie L-dopa+perifere decarboxylase inhibitor+entacapon bestaat onder de merknaam Stalevo. Novartis commercialiseert Comtan en Stalevo.

3.2. Werkingsmechanisme, plaats in de farmacotherapeutische groep, voorgestelde posologie en toedieningswijze

Het associëren van een COMT-inhibitor aan de behandeling met L-dopa+perifere decarboxylase inhibitor heeft tot doel de bloedspiegels van L-dopa te verhogen, zodat meer substraat kan aangeboden worden aan de nigrostriatale eenheid¹.



Tasmar was historisch de eerste COMT-inhibitor voor Parkinson-patiënten (toen firma Roche) doch verdween in 1998 van de internationale markt omwille van problemen van fatale hepatotoxiciteit en van malign neuroleptica-syndroom (= febriele rhabdomyolyse met myoglobulinurie). Sinds 2005 is Tasmar (tolcapon) opnieuw geregistreerd als COMT-inhibitor doch in laatste lijn nadat andere COMT-inhibitoren onwerkzaam bleken of intolerantie veroorzaakten. In België is Tasmar sinds 1.2.2006 terugbetaalbaar als laatste lijns COMT-inhibitor.

Moleculaire structuur van enkele COMT-inhibitoren, die niet alle gecommmercialiseerd zijn:

Comtan
En een actief principe in Stalevo

Tasmar

Hoewel de hepatotoxiciteit van Tasmar reeds lang bekend is, blijkt sinds kort het werkingsmechanisme van deze toxiciteit uitgeklaard³: het gaat om de vorming van nitroso-derivaten op de nitro-aromaatstructuur, die verantwoordelijk zijn voor nitrosatieve stress in de cellen.

3.3. Evaluatie van de therapeutische waarde en het belang van de specialiteit

3.3.1. Evidentie afgeleid uit klinische studies

Deze evidentie is ongewijzigd, in het bijzonder uit de 2 Cochrane-reviews^{4,5} uit 2004, waardoor de conclusie van de CTG in dossier n°1422 Tasmar dezelfde blijft:

Voor entacapon en tolcapon kan worden gesteld dat

- er een langere tijd is dat Parkinson-patiënten in de "on"-toestand doorbrengen
- de dosis L-dopa kan dalen, gemiddeld -55 mg op entacapon en -156 mg op tolcapon
- voor entacapon is er een grotere evidentie voor significante verbetering van motorische complicaties en invaliditeit doch globaal zijn de klinische verbeteringen vergelijkbaar geacht voor beide COMT-inhibitoren. Niettemin blijkt dat omwille van hepatotoxiciteitsrisico Tasmar de laatste plaats krijgt van COMT-inhibitoren.

3.3.2. Evidentie afgeleid uit de dagelijkse praktijk

Doeltreffendheid, bijwerkingen, toepasbaarheid, gebruiksvriendelijkheid

In de Folia⁶ juni 2006 wordt gesteld dat “de beschikbare studies niet toelaten te concluderen dat Tasmar doeltreffender is dan entacapon of een dopamine-agonist. Evenmin bestaat er evidentie dat regelmatige controle van de leverfunctietesten, zoals aanbevolen in de bijsluiter, het risico van fulminante hepatitis vermindert.”

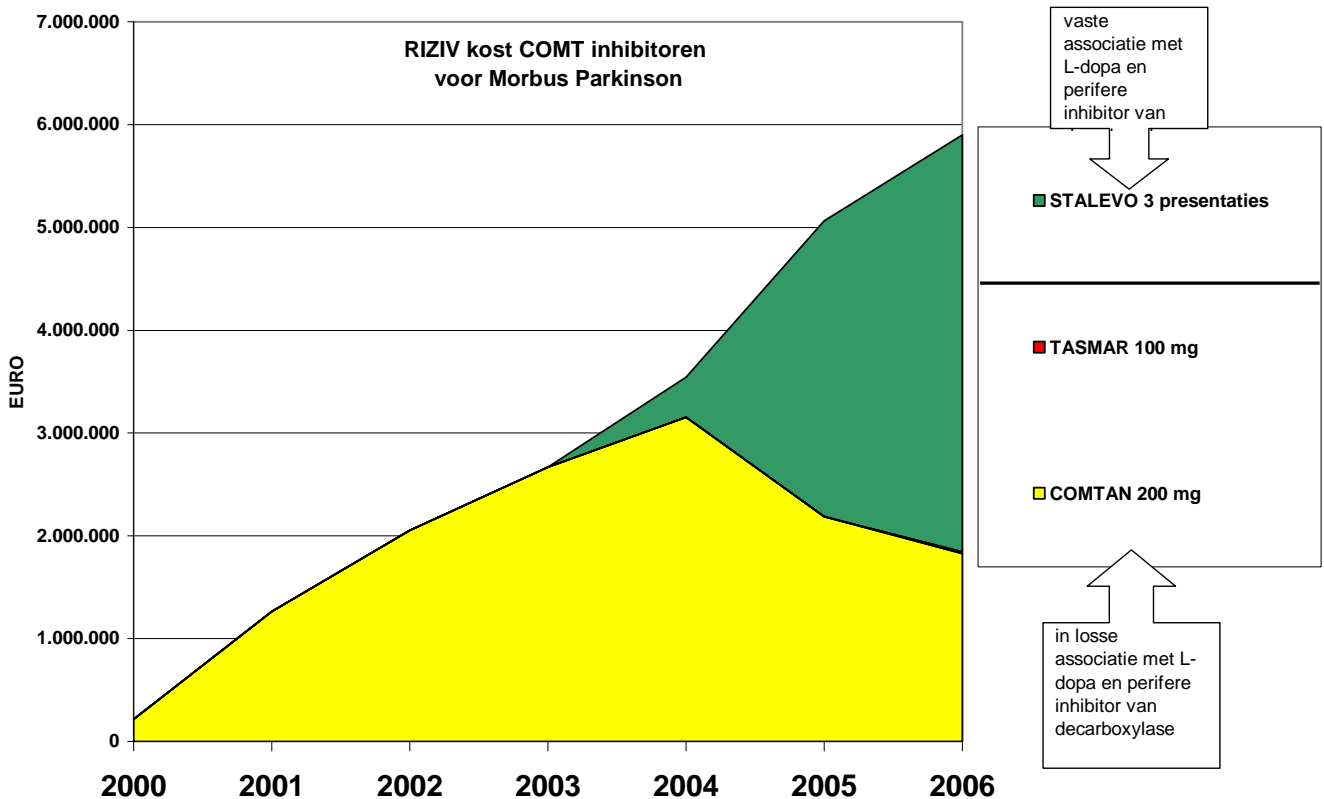
In de praktijk blijkt monitoring van de leverfunctietesten onontbeerlijk⁷.

3.4. Budgettaire impact

De verlenging van de eerste vergoedingsperiode van 1 maand naar 2 of 3 maand heeft geen impact op de RIZIV-kost op voorwaarde dat nauwkeurig en regelmatig de levertesten gevolgd worden en de behandeling met Tasmar zo nodig gestopt wordt. Het als zo danig controleren van de levertesten (zoals besproken in Folia) zonder therapeutische consequentie heeft weinig betekenis.

Ter info, in 2006 (11 maanden vergoedbaarheid vanaf 1.2.2006) zijn er slechts 126 dozen Tasmar vergoed via de publieke apotheken. De fabrikant stelt dat de korte 1^{ste} vergoedbare behandelingsduur van 1 maand t  kort blijkt te zijn om hoedanook een behandeling met Tasmar te starten.

Farmanetdata van COMT-inhibitoren de voorbije jaren:



4. Algemene conclusie

De aanvrager wenst een langere 1^{ste} vergoedbaarheid dan 1 maand voor het anti-Parkinsonmiddel Tasmar omwille van een commerciële handicap. Onder strikte controle van leverfunctietesten (cfr EMEA) en na een neurologische herevaluatie binnen de maand, kan een langere 1^{ste} vergoedbaarheidsperiode toegestaan worden bvb 3 maand (formulier "d"). De behandelende specialist engageert zich best om de behandeling te stoppen bij stijgende leverfunctietesten of bij een neurologische herevaluatie die inefficiëntie op motorische fluctuaties zou aangeven.

- Therapeutische waarde (gebaseerd op punten 3.3.1 et 3.3.2)

De therapeutische waarde blijft ongewijzigd.

- Budget

Het gebruik van Tasmar in België is laag en wordt niet alleen verklaard door een gekend risico tot hepatotoxiciteit. De 1^{ste} vergoedbaarheidsperiode van 1 maand schrikt kennelijk artsen af om binnen de maand een neurologische herevaluatie te doen en de vergoedbaarheid van Tasmar alsnog verlengd te krijgen.

5. Referenties waarop de evaluatie steunt

1. Guay D et al. Tolcapone, a selective COMT inhibitor for treatment of Parkinson's disease. *Pharmacotherapy* 1999;19:6-20.
2. Keating G et al. Tolcapone: a review of its use in the management of Parkinson's disease. *Central Nervous System Drugs* 2005;19:165-184.
3. Boelsterli U et al. Bioactivation and hepatotoxicity of nitroaromatic drugs. *Current Drug Metabolism* 2006;7:715-727.
4. Deane K et al. COMT inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;4, n°CD004554.
5. Deane K et al. COMT inhibitors versus active comparators for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;4, n°CD004553.
6. *Folia Pharmacotherapeutica* juni 2006: Recente informatie Tolcapon. BCFI.
7. Jankovic J et al. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *Central Nervous System Drugs* 2007;21:677-692.