



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juin 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 12/01/2007 (JO du 03/10/2007).

**OTRASEL 1,25 mg, lyophilisat oral**  
**B/30 CIP : 352 317-0**

**CEPHALON FRANCE**

Principe actif : sélégiline

Code ATC : N04BD0 (Inhibiteur de la monoamine oxydase type B)  
Liste I

Date de l'AMM (Procédure de reconnaissance mutuelle): 20/06/2000

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indication thérapeutique

« Traitement d'appoint en association avec la lévodopa (avec inhibiteur de la décarboxylase périphérique) dans le traitement de la maladie de Parkinson. OTRASEL en association avec un traitement maximal par lévodopa est indiqué en particulier chez les patients qui présentent des fluctuations de leur maladie telles que des fluctuations de type 'fin de dose', effets «on-off», ou des dyskinésies.

OTRASEL peut être utilisé seul dans la maladie de Parkinson peu évoluée pour un soulagement symptomatique et/ou pour retarder le recours à la lévodopa. »

Posologie : cf. RCP.

Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2011) cette spécialité a fait l'objet de 5 000 prescriptions. Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Analyse des données disponibles

Une revue Cochrane<sup>1</sup> a comparé en termes d'efficacité et de tolérance les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO B) aux agonistes dopaminergiques et à la lévodopa dans le traitement de la maladie de Parkinson en stade précoce. Seules deux études ont été incluses dans l'analyse (593 patients).

---

<sup>1</sup> Caslake R, Macleod A, Ives N, Stowe R, Counsell C. Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD006661. Review. PubMed PMID:19821381.

Une étude<sup>2</sup>, réalisée à partir du registre japonais des parkinsoniens traités par sélégiline entre 1998 et 2003, a comparé l'évolution du score moteur de l'UPDRS de patients traités par sélégiline dans les 5 ans qui suivent le début de la maladie à celui de patients n'ayant pas été traités à un stade précoce de la maladie.

Une étude<sup>3</sup> randomisée, double-aveugle a évalué versus placebo l'efficacité d'un traitement par sélégiline sur la réduction du pourcentage de temps "off" chez des patients ayant des fluctuations motrices sous lévodopa.

Les données de tolérance fournies par le laboratoire couvrent la période du 18 mars 2003 au 31 mars 2009. Depuis le dernier renouvellement d'inscription, les paragraphes 4.2 "posologies et mode d'administration", 4.3 « contre indications", 4.7 "effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines" ont été modifiés. (cf. annexe)

Les données acquises de la science sur la maladie de Parkinson et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte<sup>4,5,6</sup>.

L'ensemble de ces données n'est pas susceptible de modifier le service médical rendu attribué par la Commission de la Transparence dans les avis du 9 mai 2007 (avis de renouvellement d'inscription) et du 1<sup>er</sup> octobre 2008 (avis de réévaluation du service médical rendu dans l'indication fluctuations motrices en association avec la lévodopa).

### Réévaluation du Service Médical Rendu

La maladie de Parkinson est une affection chronique, évolutive, actuellement incurable et qui engage le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de la maladie de Parkinson.

Cette spécialité est un médicament d'appoint, qui peut être prescrit selon l'âge et le degré de gêne fonctionnelle du patient.

Son rapport efficacité/effet indésirable est modeste.

Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

Le service médical rendu par cette spécialité **reste important** dans l'indication de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

## Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

---

2 Mizuno Y, Kondo T, Kuno S, Nomoto M, Yanagisawa N. Early addition of selegiline to L-Dopa treatment is beneficial for patients with Parkinson disease. Clin Neuropharmacol 2010 ;33:1-4.

3 Ondo WG, Sethi KD, Kricorian G. Selegiline orally disintegrating tablets in patients with Parkinson disease and "wearing off" symptoms. Clin Neuropharmacol. 2007;30:295-300.

4 La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. Conférence de consensus - 3 mars 2000.

5 Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part I : early (uncomplicated) Parkinson's disease. European Journal of Neurology 2006, 13 ; 1170-1185.

6 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's Disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London, Royal College of Physicians, 2006.

Annexe

Les modifications sont indiquées en gras.

Rectificatif AMM du 21 novembre 2005	Rectificatif AMM du 20 juin 2010 (Alignement du RCP au format européen )
<p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b>            Chlorhydrate de sélégiline.....1,25 mg            équivalent à            sélégiline base.....1,05 mg            Pour un lyophilisat oral.</p> <p>Pour les excipients, voir rubrique 6.1</p> <p><b>4. DONNÉES CLINIQUES</b>  <b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p>Lorsqu'elle est prescrite en monothérapie pour la première fois dans les stades préliminaires de la maladie de Parkinson ou à titre d'appoint à la lévodopa, la dose initiale d'Otrasel est d'un lyophilisat oral à 1,25 mg, <del>placé pour se dissoudre sur la langue, le matin cinq minutes au moins avant le petit déjeuner.</del> Le lyophilisat se dissoudra rapidement (en moins de 10 secondes) dans la bouche. Le patient ne doit pas manger, boire, se rincer ou se laver la bouche pendant 5 minutes après avoir pris son médicament pour que la sélégiline puisse être absorbée au niveau pré-gastrique.</p> <p>Lorsqu'un traitement d'appoint par Otrasel est prescrit, une diminution de 10 à 30 % de la dose de lévodopa est habituellement nécessaire. La diminution de la dose de lévodopa devra être progressive, à savoir par paliers de 10 % tous les 3 à 4 jours.</p> <p>Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.</p> <p>[...]</p> <p><b>4.3 Contre-indications</b>            OTRASEL est contre-indiqué en cas :            - d'hypersensibilité <del>connue (y compris des étourdissements ou une</del></p>	<p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b>            Chlorhydrate de sélégiline.....1,25 mg            équivalent à            sélégiline base.....1,05 mg            Pour un lyophilisat oral.</p> <p>Pour <b>la liste complète des excipients</b>, voir rubrique 6.1</p> <p><b>4. DONNÉES CLINIQUES</b>  <b>4.2 Posologie et mode d'administration</b>  <u>Posologie</u></p> <p>Lorsqu'elle est prescrite en monothérapie pour la première fois dans les stades préliminaires de la maladie de Parkinson ou à titre d'appoint à la lévodopa, la dose initiale d'Otrasel est d'un lyophilisat oral à 1,25 mg.</p> <p><b>Lorsqu'un traitement d'appoint par Otrasel est prescrit, une diminution de 10 à 30 % de la dose de lévodopa est habituellement nécessaire. La diminution de la dose de lévodopa devra être progressive, à savoir par paliers de 10 % tous les 3 à 4 jours.</b></p> <p><b>Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.</b></p> <p><u>Mode d'administration :</u>  <b>Le lyophilisat oral</b> est placé pour se dissoudre sur la langue, le matin cinq minutes au moins avant le petit-déjeuner. Le lyophilisat se dissoudra rapidement (en moins de 10 secondes) dans la bouche.</p> <p>Le patient ne doit pas manger, boire, se rincer ou se laver la bouche pendant 5 minutes après avoir pris son médicament pour que la sélégiline puisse être absorbée au niveau pré-gastrique.</p> <p>[...]</p> <p><b>4.3 Contre-indications</b>            OTRASEL est contre-indiqué en cas :            - d'hypersensibilité <b>à la substance active ou à l'un des excipients</b></p>

<p><del>hypotension, d'intensité sévère) à la sélégiline ou à un des excipients du produit,</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en association avec les agonistes sérotoninergiques (p.ex. sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan et rizatriptan),</li> <li>- de phénylcétonurie en raison de la présence d'aspartam, source de phénylalanine,</li> <li>- en association avec la péthidine et d'autres opioïdes,</li> <li>- de troubles extrapyramidaux, non associés à une insuffisance en dopamine,</li> <li>- d'ulcère gastrique ou duodéal en évolution,</li> <li>- <del>la sélégiline ne doit pas être utilisée</del> en association avec des antidépresseurs y compris les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (p.ex. citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline et venlafaxine (cf. rubrique 4.5 Interactions médicamenteuses),</li> <li>- <del>la sélégiline ne doit également pas être utilisée</del> avec des produits qui sont également des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, comme par exemple le linézolide.</li> </ul> <p>[...]</p> <p><b>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p> <p><del>Même lorsqu'il est utilisé correctement, ce médicament peut altérer les capacités telles que l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</del> et les patients devront donc éviter ces activités.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- en association avec les agonistes sérotoninergiques (p.ex. sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan et rizatriptan),</li> <li>- de phénylcétonurie en raison de la présence d'aspartam, source de phénylalanine,</li> <li>- en association avec la péthidine et d'autres opioïdes,</li> <li>- de troubles extrapyramidaux, non associés à une insuffisance en dopamine,</li> <li>- d'ulcère gastrique ou duodéal en évolution,</li> <li>- en association avec des antidépresseurs y compris les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (p.ex. citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline et venlafaxine (cf. rubrique 4.5 Interactions médicamenteuses),</li> <li>- <b>en association</b> avec des produits qui sont également des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, comme par exemple le linézolide.</li> </ul> <p>[...]</p> <p><b>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p> <p><b>Otrasel a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</b></p> <p>Les patients devront donc éviter ces activités.</p>
--	---