
Avis du Groupe ISPEP

Données EGB

Adartrel (ropinirole)

Laboratoires GSK

Dossier : Analyse des données de la base EGB

Spécialité : Adartrel (ropinirole)

Laboratoire : GSK

Date avis : 09/02/2011

1. Contexte

La spécialité Adartrel a fait l'objet d'une demande d'étude post-inscription le 22/12/2004.

Le libellé de la demande d'étude était le suivant :

« La CT souhaite que le laboratoire réalise une étude afin d'apprécier l'écart entre la population cible et la population rejointe en raison notamment, de l'existence potentielle :

- d'une médicalisation de patients dont la sévérité de l'atteinte a été mal évaluée
- d'une prise en charge médicale mal adaptée des patients pour qui cette plainte constitue une expression somatique d'un trouble de nature psychiatrique nécessitant un traitement spécifique

Il serait souhaitable de répéter ce recueil de données de façon à décrire l'évolution des pratiques. La commission souhaite réexaminer ces spécialités au vu des résultats de l'étude à 1 an. »

Un protocole d'étude avait été validé le 08/04/2008, mais l'étude n'a jamais été mise en place (le laboratoire mettant en avant des difficultés de recrutement des patients via les pharmacies - mode de recrutement proposé dans le protocole).

En 2010, la Commission du 10 mars a émis un avis défavorable au remboursement de cette spécialité, du fait de la non-réalisation de l'étude post-inscription.

Lors de l'audition en groupe ISPEP réalisée à la demande du laboratoire, les données extraites de la base EGB concernant Adartrel avait été fournies.

Il avait été demandé au laboratoire de fournir l'analyse détaillée de ces données.

Cette étude a porté sur les patients dont la première délivrance d'Adartrel a été effectuée entre le 01/01/2005 et le 30 juin 2009, à partir de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), représentatif des assurés sociaux français du Régime Général au 1/97^{ème}.

Les données recueillies portaient sur :

- les caractéristiques démographiques : sexe, âge, région de résidence, date de décès
- les données de remboursement individualisés portant sur : la médecine de ville, les établissements de santé ou médico-sociaux, les cliniques privées (mais pas les hôpitaux publics)
- ALD (codes ALD + CIM-10 associés)
- les codes CIP et ATC des médicaments délivrés, le code détaillé des actes de biologie (TNB), des dispositifs médicaux (LPP) et des actes médicaux techniques (CCAM)

En revanche, l'absence de données peut être notée sur l'hospitalisation, les indications thérapeutiques, les pathologies, les résultats d'examens.

2. Principaux résultats

a. Description des médecins prescripteurs

520 médecins ont été concernés par cette étude. Il s'agissait dans la quasi-totalité des cas de médecins libéraux (99.4%).

La primo-prescription d'Adartrel a été réalisée par le **médecin généraliste libéral traitant dans 35.9% des cas**, un neurologue (33.3%), un autre généraliste libéral (10.6%) et dans 13.7% des cas, la spécialité du médecin n'était pas précisée.

b. Description des patients

Dans la base EGB, 708 patients ont eu une première délivrance d'Adartrel entre le 01/01/2005 et le 30 juin 2009 (84 patients en 2005, 197 en 2006, 183 en 2007, 172 en 2008 et 72 patients à la mi-2009), ce qui correspond à 89 553 patients extrapolés (22 848 en 2007, 20 998 en 2008).

Il s'agissait majoritairement de femmes (62.5%), âgées en moyenne de 60.9 (+/- 14.6) ans et 54.8% étaient en ALD, le plus souvent pour diabète (9.7%), cancers (9.5%) et affections psychiatriques (8.3%).

c. Première délivrance

Lors de la première délivrance, 3 boîtes ont été délivrées (médiane). La dose totale médiane a été de 17 mg, soit 0.6 mg/jour (dose proche des 0.5 mg recommandés en 1ère semaine de traitement).

Les codélivrances les plus souvent retrouvées concernent les médicaments du système nerveux (37.1% des cas, dont les anxiolytiques (10.7%), les antidépresseurs (10%), les hypnotiques et sédatifs (6.4%) et les antipsychotiques (0.6%), du système digestif (33.9%), cardio-vasculaire (22.7%) et musculo-squelettique (12.1%).

En termes de durée de prescription, en médiane, les patients ont eu 3 délivrances : 35.7% des patients ont eu une seule délivrance, 36.0% entre 2 et 12 délivrances et 28.2% plus de 12 délivrances.

Le pourcentage de patients pour lesquels il était toujours délivré de l'Adartrel en 2010 selon l'année d'initiation est de 37.9% pour 2005 et de 33.8% pour 2006. La durée médiane de traitement (chez les 455 patients ayant eu au moins 2 délivrances) a été de 20.1 mois en 2005 et de 18.1 mois en 2006.

d. Dernière délivrance

L'étude de la dernière délivrance porte sur les 455 patients ayant eu au moins 2 délivrances. Le médecin prescripteur était dans ce cas le médecin généraliste traitant (71.0%), un autre médecin généraliste libéral (8.6%) ou un spécialiste (12.9%, dont neurologue dans 9.7% des cas et dont la spécialité était inconnue dans 7.5% des cas).

En médiane, 2 boîtes ont été délivrées et la dose totale médiane a été de 28 mg, soit 1 mg/jour (la posologie moyenne utilisée dans les essais cliniques étant de 2 mg/j).

Les co-délivrances les plus souvent retrouvées sur dernière délivrance concernent toujours les médicaments du système nerveux (57.8% vs 37.1% lors de la 1ère délivrance), du système digestif (45.3% vs 33.9%), du système cardio-vasculaire (44.0% vs 22.7%) et du système musculo-squelettique (24.4% vs 12.1%).

En ce qui concerne les médicaments du système nerveux, les anxiolytiques ont été co-délivrés dans 15.8% des cas (vs 10.7% lors de la première délivrance), les antidépresseurs dans 20.7% des cas (vs 10.0%), les hypnotiques et sédatifs dans 8.4% des cas (vs 6.4%) et les antipsychotiques dans 0.9% des cas (vs 0.6%).

e. Codélivrances (sur année avant/après dernière délivrance)

Les codélivrances ont été étudiées sur des périodes avant/après initiation par Adartrel, avec des délais variables (1 an, 3 mois et 30 jours).

Les comparaisons effectuées (avant/après) ne sont pas d'un grand niveau de preuve mais montrent globalement des résultats stables, notamment sur les médicaments du système nerveux.

Pour les médicaments du syndrome des jambes sans repos, le Requip (ropinirole dans la Maladie de Parkinson) a été codéveloppés dans 2.7% (3 mois avant initiation) vs 2.0% (3 mois après initiation) et dans 4.1% (1 an avant) vs 3.2% (1 an après). Pour le Sifrol (pramipexole dans le SJSR), le pourcentage de codéveloppés était de 1.6% (1 an avant) vs 5.4% (1 an après). Pour aucun patient, il n'a été codéveloppé des génériques du ropinirole.

Les codéveloppés ont également été étudiés sur des périodes avant/après dernière délivrance. Pour les médicaments du syndrome des jambes sans repos, le Requip a été codéveloppés dans 2.0% (3 mois avant initiation) vs 3.7% (3 mois après initiation) et dans 4.1% (1 an avant) vs 3.2% (1 an après). Pour le Sifrol (pramipexole dans le SJSR), le pourcentage de codéveloppés était de 2.2% (3 mois avant initiation) vs 3.2% (3 mois après initiation). Et pour les génériques du ropinirole, ce pourcentage était de 1.3% (3 mois avant) vs 1.5% (3 mois après)

Les codéveloppés des médicaments du SNC étaient les suivantes :

- Anxiolytiques : 30.1% (3 mois avant dernière délivrance) vs 21.1% (3 mois après)
- Antidépresseurs : 28.4% vs 19.8%
- Hypnotiques et sédatifs : 20.4% vs 12.5%

Le nombre médian d'anxiolytiques et d'antidépresseurs était stable (N=2) et celui pour les sédatifs était de 1 (3 mois avant la dernière délivrance) à 2 (3 mois après).

De manière générale, les modalités de traitement par Adartrel n'ont pas été modifiées par l'exposition aux anti-psychotiques, hypnotiques ou antidépresseurs.

f. Recours aux soins

En médiane, les patients ont consulté 11 fois : 9 patients sur 10 ont eu une consultation chez un généraliste et 8 sur 10 chez un spécialiste. Au cours de l'année qui précédait l'initiation d'Adartrel, 20.5% des patients ayant eu une consultation spécialisée ont vu un neurologue (17.1% 1 an après l'initiation), 7.5% un psychiatre (6.6% 1 an après l'initiation), 3.2% un neuropsychiatre (3.1% 1 an après l'initiation) et 0.7% un neurochirurgien (2.5% 1 an après l'initiation).

Par ailleurs, 14.0% des patients au cours de l'année précédente et 12.3% au cours de l'année suivante ont présenté des arrêts de travail. Le nombre médian d'arrêts de travail était de 5 (avant initiation) vs 7 (après initiation) et la durée médiane des arrêts de 35 jours (avant) vs 49 (après).

3. Conclusion

Le groupe ISPEP tient à rappeler que l'étude post-inscription demandée en 2004 n'a jamais été mise en place, malgré la validation du protocole en 2008.

Par rapport aux résultats présentés, il peut être noté que :

- d'après les données EGB extrapolées à la population française, la population traitée par Adartrel reste comprise dans les estimations de la population cible ;
- plus d'un tiers des prescriptions initiales ne sont pas le fait de médecins neurologues ou exerçant dans un centre du sommeil comme cela a été recommandé par la Commission dans son avis de 2004 ;
- la posologie de fond de 1 mg est inférieure à la dose moyenne des essais (2 mg) et correspond à la limite basse indiquée dans le RCP (posologie maximale à 4 mg).

Sur les données EGB présentées, le groupe ISPEP tient à préciser qu'elles ne répondent à aucun des deux points de la demande.

En effet, ces données ne permettent pas de déterminer le niveau de sévérité des patients traités par Adartrel pour SJSR (variable non incluse dans cette base) et sont trop parcellaires pour permettre l'évaluation correcte de la prise en charge ou non d'une pathologie psychiatrique sous-jacente chez ces mêmes patients.