



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 décembre 2009

SIFROL 0,26 mg, comprimé à libération prolongée
B/10 (CIP 397 490.3), B/30 (CIP 397 492.6), B/100 (CIP 575 982.4)
SIFROL 0,52 mg, comprimé à libération prolongée
B/10 (CIP 397 494.9), B/30 (CIP 397 495.5), B/100 (CIP 575 983.0)
SIFROL 1,05 mg, comprimé à libération prolongée
B/10 (CIP 397 496.1), B/30 (CIP 397 497.8), B/100 (CIP 575 984.7)
SIFROL 2,1 mg, comprimé à libération prolongée
B/30 (CIP 397 499.0), B/100 (CIP 575 985.3)
SIFROL 3,15 mg, comprimé à libération prolongée
B/30 (CIP 397 501.5), B/100 (CIP 575 987.6)

Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

Pramipexole

Code ATC : N04BC05

Liste I

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 8 octobre 2009

Motif de la demande :

- Inscription sécurité sociale (B/30) et collectivités (B/30 et B/100) de SIFROL 0,26 mg, SIFROL 0,52 mg, SIFROL 1,05 mg, SIFROL 2,1 mg et SIFROL 3,15 mg
- Inscription sécurité sociale et collectivités (B/10) de SIFROL 0,26 mg, SIFROL 0,52 mg et SIFROL 1,05 mg
- en complément des spécialités SIFROL 0,18 mg et SIFROL 0,7 mg, comprimés (B/30 et B/100), seules spécialités commercialisées parmi les spécialités SIFROL comprimés inscrites (SIFROL 0,088 mg, SIFROL 0,18 mg, SIFROL 0,35 mg et SIFROL 0,7 mg).

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

1. CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1. Principe actif

Pramipexole

1.2. Indications

"SIFROL[®] LP est indiqué dans le traitement des symptômes et signes de la maladie de Parkinson idiopathique, en monothérapie (sans lévodopa) ou en association à la lévodopa, lorsqu'au cours de l'évolution de la maladie, au stade avancé, l'effet de la lévodopa s'épuise ou devient inconstant et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effets "on-off")."

1.3. Posologie

SIFROL LP comprimés à libération prolongée est une formulation orale de pramipexole qui doit être administrée en une seule prise par jour. Les comprimés sont à avaler entiers avec de l'eau, et ne doivent pas être mâchés, coupés ou écrasés. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, et doivent être administrés chaque jour vers la même heure.

Traitement initial :

La dose quotidienne doit être augmentée progressivement. Le traitement doit commencer à la dose de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour et doit être augmenté ensuite tous les 5 à 7 jours. A condition que les patients ne présentent pas d'effets indésirables intolérables, la dose sera ajustée jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal.

Schéma d'adaptation posologique de SIFROL [®] comprimés à libération prolongée		
Semaine	dose/jour (mg de base)	dose / jour (mg de sel)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,52 mg de forme base (0,75 mg de forme sel) par semaine, jusqu'à la dose maximale de 3,15 mg de forme base (4,5 mg de forme sel) par jour.

Cependant, il est à noter que l'incidence des cas de somnolence est augmentée à des doses supérieures à 1,05 mg/jour de la forme base (1,5 mg/jour de la forme sel).

Chez les patients déjà traités par SIFROL[®] comprimés, un relais du traitement au SIFROL[®] comprimés à libération prolongée peut être effectué du jour au lendemain, à la même dose quotidienne. Après avoir remplacé SIFROL[®] comprimés par SIFROL[®] comprimés à libération prolongée, la dose peut être ajustée en fonction de la réponse thérapeutique du patient.

Traitement d'entretien :

La posologie individuelle doit être comprise entre 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) et au maximum 3,15 mg de la forme base (4,5 mg de la forme sel) par jour. Pendant la phase d'adaptation de dose, au cours d'études pivot, il a été montré que l'efficacité thérapeutique apparaissait à une dose journalière de 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). Les adaptations de doses doivent être réalisées en fonction de la réponse clinique et la survenue d'effets indésirables. Au cours des essais cliniques, environ 5 % des patients ont été traités à des doses quotidiennes inférieures à 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des doses supérieures à 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel) par jour peuvent être nécessaires chez des patients lorsqu'une réduction de la dose de lévodopa est envisagée. Il est recommandé de réduire la dose de lévodopa pendant la phase d'adaptation de la dose de SIFROL[®] et pendant la phase d'entretien, selon les réactions individuelles des patients.

Arrêt du traitement :

L'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique peut entraîner un syndrome malin des neuroleptiques. L'arrêt du traitement par pramipexole doit donc être progressif avec décroissance des doses de 0,52 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour jusqu'à la dose de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour. La dose doit ensuite être diminuée de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour.

Posologie en cas d'insuffisance rénale :

L'élimination du pramipexole étant dépendante de la fonction rénale, le schéma posologique recommandé en début de traitement est le suivant :

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 mL/min, aucune diminution de la dose quotidienne ni de la fréquence des doses ne sont nécessaires.

Chez les patients dont la clairance à la créatinine est comprise entre 30 et 50 mL/min, le traitement doit être débuté à la dose de 0,26 mg de SIFROL[®] comprimés à libération prolongée, un jour sur deux. Des précautions doivent être prises et une évaluation attentive de la réponse thérapeutique et de la tolérance doit être effectuée, au bout d'une semaine, avant de passer à une prise par jour. Si une augmentation supplémentaire des doses est nécessaire, les doses doivent être augmentées de 0,26 mg de pramipexole de forme base par palier d'une semaine jusqu'à une dose maximale de 1,57 mg de pramipexole de forme base (2,25 mg de la forme sel) par jour.

Le traitement par SIFROL[®] comprimés à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min, dans la mesure où aucune donnée n'est disponible dans cette population de patients. L'utilisation de SIFROL[®] comprimés doit être envisagée.

Si la fonction rénale diminue au cours du traitement d'entretien, les recommandations ci-dessus doivent être suivies.

Posologie en cas d'insuffisance hépatique :

Une insuffisance hépatique ne nécessite pas, en principe, de diminution de la posologie, puisqu'environ 90 % du principe actif est éliminé par voie rénale. Toutefois, l'influence potentielle d'une insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du pramipexole n'a pas été évaluée.

Posologie chez les enfants et adolescents :

L'utilisation de SIFROL n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison de l'absence de données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

N Système nerveux central
04 Médicament antiparkinsonien
B Dopaminergiques
C Agonistes dopaminergiques
05 Pramipexole

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

SIFROL 0,088 mg (B/30), SIFROL 0,18 mg (B/30 et B/100), SIFROL 0,35 mg (B/30) et SIFROL 0,7 mg, comprimés (B/30 et B/100), inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. Seules les spécialités SIFROL 0,18 mg (B/30 et B/100) et SIFROL 0,7 mg (B/30 et B/100) ont été commercialisées.

3. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Trois études randomisées comparatives ont été présentées :

- une étude évaluant pramipexole LP (PPX LP) en monothérapie au stade précoce de la maladie - **étude 248.524**
- une étude évaluant PPX LP en association à la lévodopa au stade avancée de la maladie - **étude 248.525**
- une étude évaluant le passage de la forme immédiate (PPX LI) à la forme à libération prolongée - **étude 248.636**

3.1.1 PPX LP en monothérapie

L'étude **248.524** randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de PPX LP à celles du placebo chez des patients parkinsoniens ayant au moins deux des signes moteurs cardinaux de la maladie (tremblement de repos, bradykinésie, et rigidité) et un stade I à III de la classification de Hoehn et Yahr¹. La supériorité de PPX LP versus placebo à 18 semaines et la non-infériorité de PPX LP versus PPX LI à 33 semaines ont été analysées.

Le critère principal d'efficacité était la variation, par rapport à l'état initial, du score total UPDRS² II + III (score 0 à 160) à 18 et 33 semaines de traitement.

539 patients, d'âge moyen 62 ans, ont été randomisés en trois groupes :

- PPX LP (sous forme de sel) 0,375 mg à 4,5 mg, une fois par jour (n=223),
- PPX LI (sous forme de sel) 0,125 mg à 1,5 mg, trois fois par jour (n=213).
- Placebo (n=103)

Une période de titration de 7 semaines permettait l'ajustement de la posologie.

L'ancienneté moyenne de la maladie était de un an. 69% des patients avaient un stade Hoehn et Yahr entre II et III. La posologie moyenne de PPX a été de 3 mg/jour dans les deux groupes.

Le score UPDRS II + III moyen initial était de 29,3 ± 13,0. Le score UPDRS moteur moyen initial était de 21,5 ± 10,0. Le score UPDRS ADL (Activities of Daily Living) moyen initial était de 7,8 ± 4,1.

A 18 semaines, les variations moyennes ajustées des scores UPDRS dans le groupe PPX LP (-8,1 ± 1,1) ont été supérieures à celle observées dans le groupe Placebo (-5,1 ± 1,3).

Les pourcentages de répondeurs à la CGI³ (score 1 ou 2) ont été de 37% sous PPX LP et de 48% sous PPX LI (versus 18% sous PL). Les pourcentages de répondeurs à la PGI⁴ (score 1 ou 2) ont été de 35,6% sous PPX LP et de 23,8% sous PPX LI (versus 12,0% sous PL).

A 33 semaines, les variations moyennes ajustées des scores UPDRS ont été :

Critère	Placebo n=103	PPX LP n=213	PPX LI n=207
UPDRS II + III	-3,8	-8,6*	-8,8*
UPDRS moteur	-2,8	-6,4	-6,4
UPDRS ADL	-0,9	-2,2	-2,4

Analyse en ITT - LOCF, * p ≤ 0,0001 vs Placebo

1 Hoehn et Yahr staging (Stade I-V) - M. Hoehn and MD Yahr, Neurology 17, 427 (1967). L'échelle de Hoehn et Yahr évalue de 0 à 5 le stade de la Maladie de Parkinson idiopathique (0=normal, 5=grabataire)

2 UPDRS : Part I, Mentation, Behavior and Mood (0-16) ; Part II, Activities of Daily Living (0-52); Part III, Motor examination (0-108); Part IV, Complication of therapy (0-23). Total score 0-199: 199 represents the worst disability, 0 represents no disability. Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*, vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information 1987, pp 153-163.

3 Clinical Global Impression of Improvement - rated from 1 (very much improved), to 7:(very much worse) by the same evaluator to assess the overall status of Parkinson's disease, after interviewing the patient.

4 Patient Global Impression of Improvement - rated from 1 (very much improved), to 7:(very much worse) by the patient to assess the overall status of Parkinson's disease.

L'analyse des données en per protocole (cas observés) a montré la non-infériorité de PPX LP (n=158) versus PPX LI (n=163) : -0,2 [IC 95% : -2,0 ; 1,7] à 33 semaines ($\Delta_{\text{non inf.}}$: -3 pts). Les pourcentages de répondeurs (amélioration d'au moins 20% du score UPDRS II + III) ont été de : 48,5% sous placebo, 68,5% sous PPX LP et 65,7% sous PPX LI.

Les pourcentages de répondeurs à la CGI¹ (score 1 ou 2) ont été de 43,3 et de 46,1% sous PPX (versus 29,4% sous PL). Les pourcentages de répondeurs à la PGI² (score 1 ou 2) ont été de 33,3 et de 34,4% sous PPX (versus 21,4% sous PL).

Les pourcentages de patients ayant nécessité l'adjonction d'un traitement par lévodopa/inhibiteur de la L-dopa décarboxylase associé ou non à l'entacapone ont été de 7,0% dans le groupe PPX LP et de 4,3% dans le groupe PPX LI (versus 21,4% sous placebo).

98/539 patients ont arrêté prématurément le traitement avant la fin de la période double aveugle (17% PPX LI, 22% PPX LP, 12% PL). 9 à 11% des patients sous PPX ont arrêté pour événement indésirable.

63% des patients sous PPX ont eu au moins un événement indésirable relié au traitement par l'investigateur. Les événements indésirables reliés au traitement les plus fréquemment rapportés sous PPX ont été : somnolence 31,7% (vs 11,7% PL), sensations vertigineuses 8,5% (vs 5,8% PL), nausées 19,0% (vs 5,8% PL), constipation 6,4% (vs 0% PL), sécheresse buccale 4,4% (vs 1,0% PL) et fatigue 4,6% (vs 1,9% PL). 27 patients sous PPX (6,2% versus 3,9% sous PL) ont rapporté un événement grave.

3.1.2 PPX LP en association à la lévodopa

L'étude **248.525** de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de PPX LP à celles du placebo chez des patients parkinsoniens ayant des fluctuations motrices de fin de dose sous lévodopa.

A l'inclusion, les patients avaient au moins deux des signes moteurs cardinaux de la maladie (tremblement de repos, bradykinésie, et rigidité) et un stade de la classification de Hoehn et Yahr II à IV en période "on". La durée journalière moyenne de temps "off" devait être d'au moins deux heures. Les patients recevaient un traitement par lévodopa/inhibiteur de la dopa décarboxylase associé ou non à l'entacapone à posologie optimale depuis au moins 4 semaines.

Le critère principal d'efficacité était la variation, par rapport à l'état initial, du score total UPDRS II + III (score 0 à 160) à 18 semaines de traitement.

Parmi les critères secondaires, le pourcentage de temps "off" et le pourcentage de temps "on" satisfaisant (sans dyskinésies ou avec dyskinésies peu gênantes) au cours des heures d'éveil ont été évalués.

517 patients, d'âge moyen 61,5 ans, ont été randomisés en trois groupes pour une période double-aveugle de 18 semaines :

- PPX LP (sous forme de sel) 0,375 mg à 4,5 mg, une fois par jour (n=164)
- PPX LI (sous forme de sel) 0,125 mg à 1,5 mg, trois fois par jour (n=175)
- Placebo (n=178)

L'ancienneté moyenne de la maladie était de 6 ans. 97,3% des patients étaient en stade Hoehn et Yahr II à III en période "on", 84,5% en période "off". 9% des patients avait été antérieurement traité par de la lévodopa et 6% par un agoniste dopaminergique.

Les posologies initiales moyennes de lévodopa étaient de 576 mg/j dans le groupe PPX LP et de 617 mg/j dans le groupe PPX LI. Les traitements concomitants comportaient : amantadine (26,5%), IMAOB (16,1%), anticholinergique (15,1%).

1 Clinical Global Impression of Improvement - rated from 1 (very much improved), to 7:(very much worse) by the same evaluator to assess the overall status of Parkinson's disease, after interviewing the patient.

2 Patient Global Impression of Improvement - rated from 1 (very much improved), to 7:(very much worse) by the patient to assess the overall status of Parkinson's disease.

Les pourcentages de temps "off" initiaux moyens étaient de 36% PPX LP, 38% PPX LI et 39% PL. Le score UPDRS II + III moyen était de 41. Le pourcentage initial de temps "on" sans dyskinésie ou avec dyskinésies peu gênantes était entre 60 et 61%.

Les posologies moyennes ont été de 2,7 mg/jour sous PPX LP et de 2,8 mg/j sous PPX LI. Un traitement antiparkinsonien a été ajouté chez 11% des patients du groupe PPX LP, 14% du groupe PPX LI et 15% du groupe PL.

Variations moyennes ajustées à 18 semaines :

Critère	Placebo n=174	SIFROL LP n=161	Diff. vs PL [IC 95%]	SIFROL LI n=172
UPDRS II + III	-6,1	-11,0**	-4,9 [-7,4, -2,4]	-12,8**
Pourcentage de temps "off"	-8,8	-13,3*	-4,5 [-7,9, -1,0]	-15,9**
Temps "off" (h) [†]	-1,4	-2,1*	-	-2,5**

Analyse en ITT (LOCF) - ANCOVA, * p ≤ 0,05, ** p ≤ 0,0001 vs Placebo

[†] Durée des périodes "off"

Les pourcentages de patients répondeurs (diminution d'au moins 20% du pourcentage de temps "off") ont été de 63,1% sous PPX LP versus 60,3% sous Placebo et 72,5% sous PPX LI.

Les variations moyennes des pourcentages de temps "on" satisfaisant (sans dyskinésie ou avec dyskinésies peu gênantes) ont été de 14% PPX LP, 17% PPX LI et 10% PL.

Les pourcentages de patients ayant eu une amélioration du score UPDRS II + III d'au moins 20% ont été de : 64% sous PPX LP, 69% sous PPX LI versus 40% sous PL.

Les pourcentages de répondeurs à la CGI (score 1 ou 2) ont été de 49% sous PPX LP, 52% sous PPX LI (versus 33% sous PL). Les pourcentages de répondeurs à la PGI (score 1 ou 2) ont été de 37% sous PPX LP, 44% sous PPX LI versus 27% sous PL.

52/517 patients (10%) ont arrêté prématurément le traitement (11,6% PPX LP, 6,9% PPX LI, 11,8% PL). 23 patients ont arrêté pour événement indésirable (4,9% PPX LP vs 4,6% PPX LI, 3,9% PL), 11 patients pour refus de poursuivre le traitement (2,4%, 0,6%, 3,4%) et 5 patients pour efficacité insuffisante (1,2%, 0%, 1,7%).

38% des patients sous PPX LP et 45% sous PPX LI (vs 35% PL) ont eu au moins un événement indésirable relié au traitement par l'investigateur. Les événements indésirables reliés au traitement les plus fréquemment observés sous PPX ont été : dyskinésies 13,4 à 15,4% (vs 7,9% PL), sensations vertigineuses 3,0 à 6,9% (vs 3,4% PL), hallucinations 4,9 à 5,1% (vs 0,6% PL), somnolence 9,1 à 12,0 (vs 10,7 PL) et nausées 7,4 à 8,5 (vs 9,5 PL). 3 à 4% des patients sous PPX (versus 3,4% sous PL) ont rapporté un événement grave.

Au cours de l'étude, un amendement au protocole permettait au patient qui entrait dans l'étude d'être suivi en ouvert sous traitement actif après 18 semaines de traitement.

A 33 semaines, l'analyse a porté sur les données des 395 patients restés dans l'étude. Parmi ces patients, 14,2% ont arrêté prématurément le traitement dans le groupe PPX LP, 8,9% dans le groupe PPX LI (versus 20,7% dans le groupe PL).

Les variations des scores UPDRS II + III ont été de -11,1 sous PPX LP, -11,5 sous PPX LI versus -6,8 sous placebo.

3.1.3 Etude 248.636 - PPX LP en relais de la forme PPX LI

L'étude de non-infériorité **248.636**, randomisée, double-aveugle, a évalué versus PPX LI le relais de la forme immédiate par PPX LP chez des patients parkinsoniens à un stade I à III de la classification de Hoehn et Yahr¹. Les patients étaient traités par PPX LI depuis au moins 3 mois ; la posologie devait être optimisée (≥ 1,5 mg/j, en 3 prises) avant randomisation.

¹ Hoehn et Yahr staging (Stade I-V) - M. Hoehn and MD Yahr, Neurology 17, 427 (1967). L'échelle de Hoehn et Yahr évaluée de 0 à 5 le stade de la Maladie de Parkinson idiopathique (0=normal, 5=grabataire)

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients pour lesquels le relais PPX LI / PPX LP ou PPX LI avait été réussi (variation du score UPDRS II + III inférieure ou égale à 15% par rapport à l'état initial et absence d'événement indésirable relié au traitement ayant conduit à l'arrêt de celui-ci) à 9 semaines.

156 patients, d'âge moyen 64 ans, ont été randomisés en deux groupes :

- PPX LI (n=52)
- PPX LP (n=104).

Au cours de la période de run-in et pendant les 4 premières semaines de traitement, les posologies de PPX étaient de 1,5 mg, 2,25 mg, 3,0 mg, 3,75 mg ou 4,5 mg par jour ; elles ne pouvaient être ajustées pendant la période randomisée qu'à la fin de la 4^{ème} ou de la 5^{ème} semaine de traitement.

L'ancienneté moyenne de la maladie était de 3 ans. 59% de patients avaient un stade Hoehn et Yahr entre II et III. 52 à 57% des patients recevaient de la lévodopa.

La durée moyenne de traitement par PPX LI était de 1,5 an. Le score UPDRS II + III moyen initial était de 22 ± 10 . La posologie moyenne de PPX LI avant randomisation était de 2,6 mg/j chez les patients du groupe PPX LP et de 2,7 mg/j chez les patients du groupe PPX LI. 7/156 patients (4,5%) ont arrêté prématurément le traitement.

Les pourcentages de patients ayant eu une aggravation de plus de 15% du score UPDRS II + III ou un événement indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été de 15,5% dans le groupe PPX LP et de 5,8% dans le groupe PPX LI à 9 semaines (différence de -9,8 [-18,8 ; 1,7], $\Delta_{\text{non inf.}}$: -15%). La différence ajustée des variations UPDRS II + III entre les deux groupes a été de -1,1 [IC 95% : -2,8 ; 0,6].

A 4 semaines de traitement (avant adaptation de la posologie), le pourcentage de patients ayant eu une aggravation du score UPDRS II + III ou un événement indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 18,4% dans le groupe PPX LP et de 7,7% dans le groupe PPX LI.

3.2. Données de tolérance

Le profil de tolérance de SIFROL LP semble similaire à celui de SIFROL LI.

Un total de 803 patients ont été exposés à SIFROL LP au cours du développement du produit (180 patient-années). 1015 patients ont été traités au cours des deux études pivots (248.524 et 248.525) : 370 PPX LP, 377 PPX LI, 268 Placebo. Parmi les effets indésirables observés sous SIFROL LP, les événements les plus fréquemment rapportés ont été : somnolence (20,5% vs 12,7% sous Placebo), nausées (15,2% vs 6,6%), constipation (10,5% vs 3,6%), dyskinésies (9,5% vs 3,6%).

3.3. Conclusion

L'étude **248.524** a comparé l'efficacité de PPX LP administrée en monothérapie à celle du placebo chez des parkinsoniens en phase initiale de la maladie après 18 semaines de traitement. La non-infériorité de PPX LP versus PPX LI a été analysée à 33 semaines.

A 18 semaines, les variations moyennes ajustées des scores UPDRS II + III observées dans le groupe PPX LP ($-8,1 \pm 1,1$) ont été supérieures à celle observées dans le groupe placebo ($-5,1 \pm 1,3$). L'analyse des données à 33 semaines a montré la non-infériorité de ces variations versus PPX LI.

Chez les patients sous lévodopa ayant des fluctuations motrices de fin de dose, l'étude **248.525** a montré versus placebo une diminution sous PPX LP des scores UPDRS II + III (-11,0 vs -6,1 points), des pourcentages de temps "off" (-13,3 % vs -8,8) et des durées des périodes "off" (-2,1 vs -1,4 h) à 18 semaines de traitement. Les pourcentages de répondeurs (diminution d'au moins 20% du pourcentage de temps "off") ont été de 63,1% sous PPX LP versus 60,3% sous placebo et 72,5% sous PPX LI.

A 33 semaines de traitement, les données de 395 patients ont été analysées. Chez ces patients, les variations des scores UPDRS II + III ont été de -11,1 sous PPX LP, -11,5 sous PPX LI versus -6,8 sous placebo.

La non-infériorité d'un relais de PPX LI par PPX LP à même posologie versus PPX LI n'a pas été démontrée (étude **248.636**). A 9 semaines, les pourcentages de patients ayant eu une aggravation du score UPDRS II + III ou un événement indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été de 15,5% sous PPX LP et de 5,8% sous PPX LI.

A 4 semaines de traitement, avant adaptation de la posologie, ces pourcentages ont été de 18,4% sous PPX LP et de 7,7% sous PPX LI

En cas de relais de la forme à libération immédiate vers la forme à libération prolongée, la posologie de la forme LP sera ajustée en fonction de la réponse thérapeutique du patient.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités SIFROL 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 2,1 mg, 3,15 mg, comprimés à libération prolongée sont des compléments de gamme et n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux spécialités SIFROL 0,088 mg, SIFROL 0,18 mg, SIFROL 0,35 mg et SIFROL 0,7 mg comprimés déjà inscrites sécurité sociale et collectivités.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{1,2,3}

Il n'y a pas, actuellement, de traitement curatif des syndromes parkinsoniens dégénératifs.

A la phase initiale de la maladie

Les choix thérapeutiques s'appuient sur l'âge de début de la maladie et le degré de gêne fonctionnelle. Les objectifs du traitement sont de corriger les symptômes moteurs (et non moteurs), d'éviter les complications (en particulier les chutes), atténuer les conséquences sur la vie quotidienne, limiter les effets indésirables des traitements, améliorer la qualité de vie et maintenir le patient à domicile. En l'absence de retentissement moteur, les traitements médicamenteux ne sont pas indispensables et les raisons de cette abstention thérapeutique seront expliquées au patient.

Lorsque la gêne fonctionnelle est minime, un agoniste dopaminergique, un inhibiteur de la monoamine oxydase de type B (IMAO B) ou un anti-cholinergique pourront être prescrits. Le choix dépendra du symptôme prédominant et de l'âge :

- chez les sujets jeunes, on privilégie les agonistes dopaminergiques le plus longtemps possible. Le recours à la dopathérapie se justifie en cas d'intolérance ou de réponse thérapeutique insuffisante. La dose de L-dopa devra rester la plus faible possible avec une répartition horaire optimisée.
- chez le sujet âgé, la L-dopa peut être utilisée en première intention. L'apparition du déclin cognitif doit conduire à utiliser les doses minimales efficaces.

Après une phase de quelques années, plus ou moins longue selon les patients, de bon contrôle symptomatologique sous traitement ("lune de miel"), l'état de santé du patient va s'aggraver du fait de la survenue de troubles moteurs dopa-induits (fluctuations motrices et dyskinésies) et de signes propres à la maladie (troubles cognitifs dysautonomiques, psychocomportementaux) le plus souvent dopa-résistants.

A la phase évoluée de la maladie

Devant les complications motrices liées au traitement dopaminergique, il faut s'interroger sur les médicaments susceptibles d'aggraver les périodes "off" et les dyskinésies. La dopathérapie sera constamment optimisée : fractionnement de la dose quotidienne, adaptation des horaires de prise, prescription de formes galéniques différentes, la stimulation dopaminergique obtenue restant très fluctuante.

1 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.

2 Pahwa et al. Treatment of Parkinson Disease with motor fluctuations in dyskinesia (an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurologie 2006 ; 66 : 983-995.

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

Ces complications motrices peuvent aussi justifier l'association d'autres médicaments à la Ldopa :

- agoniste dopaminergique : dérivés de l'ergot de seigle ou non dérivés de l'ergot de seigle (la demi-vie plasmatique de ces derniers étant plus longue) ;
- inhibiteur de la catéchol-O-méthyl transférase (I COMT) ;
- IMAO B (sélégiline, rasagiline).

Ces médicaments sont préférés à l'amantadine ou à l'apomorphine.

La rééducation occupe une place importante dans la prise en charge du patient parkinsonien. Les modalités de la rééducation doivent s'adapter, même à court terme, aux aléas et aux fluctuations de la maladie.

La chirurgie stéréotaxique est une voie de recours efficace dans le traitement des troubles moteurs sévères de la maladie de parkinson évoluée et des tremblements rebelles.

4.4. Population cible

Le nombre de patients ayant une maladie de Parkinson est estimé entre 110 000 et 145 000. 80 à 90% des parkinsoniens sont traités par lévodopa, en monothérapie chez 30% d'entre eux. Le nombre de patients contrôlés par dopathérapie seule serait compris entre 26 000 et 40 000 patients. La population cible de cette spécialité peut être estimée entre 84 000 et 105 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%