

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
7 mai 2014****CABERGOLINE SANDOZ 0,5 mg, comprimé sécable****B/1 flacon en verre brun de 2 comprimés (CIP : 34009 269 447 8 0)**

Laboratoire SANDOZ SAS

DCI	cabergoline
Code ATC (2014)	G02CB03 (inhibiteur de la prolactine)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Inhibition de la lactation due à des causes médicales ; Troubles hyperprolactinémiques ; Adénome hypophysaire sécrétant de la prolactine ; Hyperprolactinémie idiopathique. Le traitement doit être instauré par un spécialiste ou après consultation d'un spécialiste. »

SMR	Important
ASMR	Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux spécialités déjà inscrites dans l'indication « Inhibition de la lactation due à des causes médicales » et par rapport au princeps dans les indications « Troubles hyperprolactinémiques, adénome hypophysaire sécrétant de la prolactine, hyperprolactinémie idiopathique. ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	20 février 2013 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2014 G système génito-urinaire et hormones sexuelles G02 autres médicaments gynécologiques G02C autres médicaments gynécologiques G02CB inhibiteurs de la prolactine G02CB03 cabergoline

02 CONTEXTE

CABERGOLINE SANDOZ 0,5 mg est un générique de DOSTINEX 0,5 mg, comprimé. Il a une indication supplémentaire par rapport à son princeps : l'inhibition de la lactation due à des causes médicales.

Une présentation de CABERGOLINE SANDOZ 0,5 mg en boîte de 8 comprimés a été inscrite sur les listes sécurité sociale et collectivités pour l'ensemble de ses indications sans évaluation ni avis préalable de la Commission de la transparence le 2 mai 2013 (la spécialité princeps existe aussi en boîtes de 8 comprimés).

Le laboratoire demande à présent l'inscription d'une présentation en boîte de 2 comprimés, particulièrement dédiée à l'inhibition de la lactation due à des causes médicales. La spécialité princeps n'existant pas en boîte de 2 comprimés, elle doit faire l'objet d'un examen par la Commission de la transparence.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « - Inhibition de la lactation due à des causes médicales ;
- Troubles hyperprolactinémiques ;
- Adénome hypophysaire sécrétant de la prolactine;
- Hyperprolactinémie idiopathique.

Le traitement doit être instauré par un spécialiste ou après consultation d'un spécialiste. »

04 POSOLOGIE

« Inhibition / suppression de la lactation

La cabergoline doit être administrée dans les 1^{ères} 24 heures post-partum. La dose recommandée de cabergoline est de 1 mg en une seule prise.

Inhibition / suppression de la lactation physiologique

On ne doit pas dépasser la posologie de 0,25 mg de cabergoline en une prise unique chez la femme allaitante, traitée pour arrêter la lactation afin d'éviter une possible hypotension orthostatique. »

Pour les autres indications, cf RCP.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Deux spécialités sont indiquées dans l'inhibition de la lactation :

- AROLAC (lisuride).
Le SMR de cette spécialité a été considéré important lors de son renouvellement d'inscription (avis du 16 décembre 2009).

- PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation (bromocriptine).
Le rapport bénéfice/risque de cette spécialité a été jugé défavorable par l'ANSM le 30 avril 2013 dans l'indication « prévention ou inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale dans le post-partum immédiat (ablactation) et dans le post-partum tardif (sevrage) » en raison de la survenue d'effets indésirables rares mais parfois graves, cardiovasculaires (notamment accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et hypertension artérielle), neurologiques (principalement convulsions) et psychiatriques (hallucinations, confusion mentale). La France a demandé une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la bromocriptine et indiqués dans l'inhibition et la prévention de la lactation^{1,2}.

Dans son avis du 29 mai 2013, la Commission de la transparence a considéré que le service médical rendu par PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation, comprimé sécable, était insuffisant dans l'inhibition de la lactation et a donné un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « inhibition de la lactation ».

Cette spécialité est actuellement toujours prise en charge (20 mars 2014).

¹ ANSM - Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé - Compte-rendu de la séance n°2 du 30 avril 2013.

² ANSM – questions réponses PARLODEL – juillet 2013.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Dans le cadre de cette évaluation, seuls les comparateurs indiqués dans l'inhibition de la lactation sont précisés.

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
AROLAC 0,2 mg, (lisuride) LISAPHARM	- Période de lactation: inhibition de la montée laiteuse, arrêt de la lactation, engorgement mammaire, symptomatologie mammaire inflammatoire. - Conséquences cliniques l'hyperprolactinémie confirmée biologiquement chez la femme : troubles sévères du cycle menstruel (avec ou dans galactorrhée) Stérilité galactorrhée Chez l'homme : Gynécomastie et impuissance	16/12/2009	Important	oui
PARLODEL 2,5 mg, inhibition de la lactation (bromocriptine) MEDA PHARMA	Prévention ou inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale: • le post-partum immédiat (ablactation), • le post-partum tardif (sevrage).	29/05/2013	Insuffisant Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités	oui

► Conclusion

Le seul comparateur cliniquement pertinent est la spécialité AROLAC.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

07.1 AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Date	Indication(s)
Danemark	21/11/2012	Idem à l'AMM Française
Allemagne	09/11/2010	
Italie	12/11/2013	
Pays Bas	01/11/2010	
Suède	04/11/2010	

07.2 Prise en charge à l'étranger

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Danemark		
Allemagne	oui	Idem à l'AMM Française
Suède		

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

CABERGOLINE SANDOZ 0,5 mg étant un générique de DOSTINEX 0,5 mg, seule son indication supplémentaire par rapport au princeps : "inhibition de la lactation due à des causes médicales" fera l'objet d'une évaluation de l'efficacité dans le présent avis.

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni un dossier bibliographique.

Parmi les cinq publications ayant étudié l'efficacité et la tolérance de CABERGOLINE 0,5 mg SANDOZ dans l'inhibition de la lactation aux doses figurant dans le RCP, deux n'ont pas été retenues pour l'étude de l'efficacité : une de ces études ne précisait pas le délai de prise par rapport à l'accouchement³, l'autre ne permettait pas de distinguer les résultats concernant l'inhibition de la lactation de ceux concernant l'arrêt de la lactation après administration d'une dose supérieure à celle recommandée par le RCP⁴. Seules les données de tolérance de ces études sont mentionnées.

Les données de 6 publications concernant le traitement de l'hyperprolactinémie, pour lequel les doses et durées de traitement étaient plus élevées que pour l'inhibition de la lactation figurent dans le paragraphe tolérance.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes comparatives randomisées en double aveugle versus placebo⁵

Méthode

Cette étude randomisée de recherche de dose en administration unique a inclus 160 femmes ne souhaitant ou ne pouvant pas allaiter.

Les critères de non inclusion étaient des antécédents d'agalactie ou d'intolérance ou l'allergie à des médicaments, une mort fœtale in utero, une maladie rénale, hépatique ou autre.

Elles ont été réparties en 3 groupes de 40 femmes traitées par différentes doses de cabergoline et 1 groupe de 20 femmes recevant un placebo. Seuls sont présentés les résultats d'efficacité du groupe traité à la posologie de 1 mg correspondant à l'AMM et du groupe placebo.

Le traitement a été administré dans les 24 heures suivant l'accouchement.

Un examen clinique avait lieu 2, 3, 4, 5 et 14 jours après l'accouchement. Après l'hospitalisation, les patientes utilisaient un questionnaire quotidien d'auto-évaluation.

Le résultat du traitement était considéré comme :

- Excellent en l'absence de symptômes (douleur, engorgement, sécrétion)
- Bon en cas de signes ne nécessitant pas d'autre traitement pendant les 5 premiers jours et sans reprise de la lactation
- Médiocre en cas de symptômes modérés persistant plus de 5 jours ou en cas de reprise de la lactation
- Nul en cas de symptômes nets pendant les 5 premiers jours ou de reprise de la lactation nécessitant un traitement supplémentaire avec 1 mg de cabergoline.

³ Gomez Bravo-Topete E, Mendoza-Hernandez F *et al.* Cabergolina para inhibición de la lactancia. *Cir Ciruj.* 2004; 72: 5-9

⁴ Bracco PL, Armentano G *et al.* La cabertolina nell'inibizione della lattogenesi e la soppressione della lattopoiesi. *Minerva gynecol* 1997 ; 49 : 469-73

⁵ Caballero-Gordo A, Lopez-Nazareno N *et al.* Oral cabergoline single-dose inhibition of puerperal lactation. *J Reprod Med* 1991; 36: 717-20

Résultats

Les caractéristiques des patientes incluses n'ont pas été détaillées dans la publication.
Les résultats d'efficacité clinique figurent dans le tableau 1, ci-dessous.

Résultat	Placebo (n=20)	Cabergoline 1 mg (n=40)
Excellent	4	36
Bon	1	1
Médiocre	4	1
Nul	10	1
Non évaluable	1	1

Une patiente (2,5%) a nécessité l'administration d'une seconde dose de 1 mg de cabergoline dans le groupe traité par 1 mg et 10 (50%) dans le groupe placebo.

8.1.2 Etudes comparatives randomisées en double aveugle versus bromocriptine⁶

Méthode

Objectif : comparer l'efficacité et la tolérance dans l'inhibition de la lactation d'une prise orale unique de 1 mg de cabergoline à celles de 2,5 mg de bromocriptine pris deux fois par jour pendant 14 jours.

Schéma de l'étude : étude randomisée (1:1) avec double placebo, en groupes parallèles versus bromocriptine.

Critères de jugement :

Principal : pourcentage de succès complet à J15.

Secondaire : reprise de la lactation (présence d'une symptomatologie mammaire) entre J16 et J21 chez les patientes ayant eu un succès complet à J15.

Un succès complet était défini par l'absence de signes mammaires (sécrétion lactée faible pendant 3 jours ou moins, absence d'engorgement, de douleur).

Un succès partiel était défini par la présence d'une sécrétion lactée modérée et/ou d'une douleur mammaire légère à modérée ou d'un engorgement.

Un échec était défini par la présence, quelle qu'en soit la durée, d'un engorgement ou d'une douleur sévères ou d'une sécrétion abondante.

L'efficacité du traitement était évaluée pendant l'hospitalisation (au moins 3 jours), à J15 et à J21. La patiente utilisait un questionnaire quotidien d'auto-évaluation.

Critères d'inclusion

Femmes ne souhaitant pas allaiter pour raisons personnelles ou médicales,
Accouchement à terme.

Critères de non inclusion

Antécédents d'agalactie ou hypogalactie,
Mort fœtale in utero,
Pré-éclampsie,
Allergie médicamenteuse,
Insuffisance rénale ou hépatique,
Maladie aiguë concomitante.

⁶ European multicenter study group for cabergoline in lactation inhibition. Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomized, double blind, multicenter study. BMJ1991;302: 1367-71

Traitements

- cabergoline 0,5 mg : 2 comprimés ou
- bromocriptine 2,5 mg : 1 comprimé le premier jour puis 1 comprimé 2 fois par jour pendant 14 jours.

Statistiques

En prenant pour hypothèse une marge de non infériorité (bromocriptine – cabergoline) de 10% pour le critère principal, une efficacité de 90%, des risques $\alpha=5\%$ et $\beta=20\%$, le nombre de sujets nécessaires était de 112 patientes par groupe.

L'analyse de non infériorité a été effectuée en intention de traiter par le test de Dunnett et Gent et par le calcul de l'intervalle de confiance à 95% de la différence observée.

Les pourcentages de reprise de la lactation ont été comparés par test du chi2 bilatéral.

Résultats

Les principales caractéristiques des patientes incluses figurent dans le tableau 2 ci-dessous :

	Cabergoline (n=136)	Bromocriptine (n=136)
Age moyen (ans)	28,0 ± 4,5*	28,5 ± 5,0*
Primipares (n)	52	53
Multipares (n)	84	83
Accouchements par voie basse (n)	121	111
Césariennes (n)	15	25
Durée moyenne de la grossesse (semaines)	39,4 ± 1,3*	39,2 ± 1,3*

* : écart type.

Un succès complet (inhibition complète de la lactation, critère de jugement principal) a été obtenu dans 77,94 % des cas du groupe cabergoline (106/136) et 69,11 % des cas (94/136) du groupe bromocriptine. Le test de Dunnett et Gent a conclu à la non infériorité de la cabergoline par rapport à la bromocriptine ($p<0,001$).

La différence entre les médicaments (bromocriptine et cabergoline) pour le critère principal de jugement était de -8,82% IC 95% : [- 19,25 ; 1,61], permettant aussi de conclure à la non infériorité de la cabergoline versus la bromocriptine.

L'évaluation des symptômes entre J16 et J21 a conclu à une reprise de la lactation après succès complet pour 5% (n=5) des patientes du groupe cabergoline et 24% (n=23) des patientes du groupe bromocriptine ($p<0,0001$).

8.1.3 Etude non comparative⁷

Un total de 104 femmes HIV positive ont accepté de prendre un traitement de 1 mg de cabergoline pris en salle d'accouchement.

Parmi elles, 98 ont pu être suivies pendant 3 jours post partum. Leur âge médian était de 26 ans, leur parité médiane de 4 (1 à 8).

Toutes ont considéré que la cabergoline était efficace, avec un délai maximum de suppression de la lactation de 1 jour.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Dans l'inhibition de la lactation

Etudes comparatives randomisées versus placebo⁵

Un cas de vertiges a été signalé dans le groupe traité par 0,75 mg de cabergoline.

⁷ Buhendwa L, Zacharia R *et al.* Cabergoline for suppression of puerperal lactation in a prevention of mother-to-child HIV transmission programme in rural Malawi. *Tropical doctor* 2008; 38: 30-2

Un cas de vertiges, un cas de céphalées et un cas de vertiges avec céphalées ont été signalés dans le groupe traité par 1 mg de cabergoline.

Il n'a pas été mentionné d'événement indésirable dans le groupe placebo.

Etudes comparatives randomisées versus bromocriptine⁶

Une hypotension orthostatique (baisse des pressions, systolique et diastolique, ≥ 20 mmHg) a été constatée chez 10 (7,3%) femmes traitées par cabergoline et 19 (14%) traitées par bromocriptine.

Des événements indésirables (EI) ont été signalés pour 16% des femmes traitées par cabergoline et pour 27% des femmes traitées par bromocriptine. Ces EI sont survenus principalement pendant les 4 premiers jours dans les 2 groupes de traitement. Les EI les plus fréquents figurent dans le tableau 3 ci-dessous.

	Cabergoline (n=136)	Bromocriptine (n=136)
Vertiges (n patientes)	9	19
Céphalées (n)	7	6
Nausées (n)	2	10
Vomissements (n)	0	3
Douleurs abdominales/ épigastriques (n)	3	1

Des événements indésirables inattendus dont la relation avec le traitement n'a pas été établie sont survenus dans les 2 groupes, avec :

- une épistaxis et une hémianopsie transitoire dans le groupe cabergoline,
- une paralysie faciale, une douleur précordiale, un cas de fièvre et une hémorragie vaginale dans le groupe bromocriptine.

Le traitement a été interrompu pour intolérance dans 4 cas : 3 dans le groupe bromocriptine, 1 à J8 sous placebo dans le groupe cabergoline.

Etudes non comparatives

Buhendwa⁷

Parmi les 98 femmes ayant pu être suivies, 2% (n=2) ont présenté des vertiges et 2% (n=2) des douleurs épigastriques. Ces événements indésirables ont disparu avant la sortie de la maternité, le 3^{ème} jour après l'accouchement.

Gomez Bravo-Topete³

Parmi 40 patientes ayant pris une dose unique de 0,5 mg de cabergoline, 32,5% ont présenté un événement indésirable : céphalées (17,5%), nausées (12,5%) et douleur mammaire (2,5%).

Parmi 40 patientes ayant pris une dose unique de 1 mg de cabergoline, 25% ont présenté un événement indésirable : céphalées (12,5%), nausées (7,5%), dyspnée (2,5%) et vertiges (2,5%).

Caballero-Gordo⁵

Parmi les 100 patientes ayant pris soit 1 mg de cabergoline soit 0,25 mg 2 fois par jour pendant 2 jours, 26% des patientes ont présenté un événement indésirable : vertiges (16%), nausées (8%), céphalées (6%), douleurs abdominales (2%), somnolence (2%).

8.2.2 Dans le traitement des troubles hyperprolactinémiques

Etudes comparatives versus placebo

Webster⁸

Cent quatre-vingt-huit femmes ayant une hyperprolactinémie idiopathique ou secondaire à un microadénome, à un syndrome de la selle turcique vide ou à un échec de la chirurgie d'un macroadénome ont été incluses. Elles ont reçu deux fois par semaine pendant 4 semaines soit un placebo (n=20), soit de la cabergoline à la dose de 0,125 mg (n=43), 0,5 (n=42), 0,75 (n=42) ou 1 mg (n=41).

⁸ Webster J, Piscitelli G *et al.* Dose-dependent suppression of serum prolactin by cabergolin in hyperprolactinemia : a placebo controlled, double blind, multicentre study.

Des événements indésirables ont été signalés chez 45% des patients du groupe placebo, et chez 44%, 50%, 50% et 58% des patients recevant 0,125 mg, 0,5 mg, 0,75 mg et 1 mg de cabergoline. Il y a eu 1 arrêt de traitement dû à des vertiges sévères. Les événements indésirables les plus fréquents figurent dans le tableau 5, ci-dessous :

	Dose de cabergoline (2 fois / semaine)				
	Placebo (n=20)	0,125 mg (n=43)	0,5 mg (n=42)	0,75 mg (n=42)	1,0 mg (n= 41)
Nausées (%)	20	16,3	23,8	33,3	34,1
Céphalées (%)	20	25,6	14,3	31	29,3
Vertiges (%)	5	20,9	14,3	16,7	14,6
Fatigue (%)	10	16,3	9,5	9,5	9,8
Constipation (%)	0	4,7	4,8	19	9,8
Douleurs abdominales (%)	10	7	7,1	7,1	7,3
Somnolence (%)	5	0	4,8	4,8	12,2

Webster⁹

Cent soixante-deux patientes ayant participé à l'étude précédente ont été traitées par cabergoline à des doses de 0,25 mg (n=3), 0,5 mg (n=8), 1 mg (n=150), ou 2 mg (n=1) par semaine en 1 ou 2 prises.

Cent vingt-trois patientes ont été traitées pendant au moins 49 semaines.

Des événements indésirables ont été signalés par 39,5% des patientes. Les plus fréquents ont été des vertiges (13%), céphalées (13%), nausées (10%), fatigue (10%), constipation (4%).

Le traitement a été interrompu pour événement indésirable par 3% des patientes.

Etudes comparatives versus bromocriptine

Webster¹⁰

Cette étude randomisée en double aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance d'un traitement par cabergoline 0,25 mg (la première semaine de traitement) puis 0,5 mg deux fois par semaine et par bromocriptine 1,25 mg puis 2,5 mg (la première semaine de traitement) puis 5 mg par jour chez des femmes ayant une aménorrhée hyperprolactinémique (idiopathique, micro ou macroadénome).

La période en double aveugle a duré 8 semaines, suivie d'une période ouverte de 16 semaines. La dose administrée pouvait être ajustée en fonction du taux de prolactine pendant la période ouverte (fin de semaine 8 et 16) : 0,5 mg 3 fois par semaine puis 1 mg 2 fois par semaine pour la cabergoline et 2,5 mg 2 fois par jour puis 3 fois/jour puis 5 mg 2 fois par jour pour la prolactine.

Deux cent vingt-trois patientes ont été incluses dans le groupe cabergoline et 236 dans le groupe bromocriptine. Dans les 2/3 des cas de chaque groupe, les événements indésirables sont survenus pendant les 2 premières semaines de traitement.

Soixante-trois (période en double aveugle) à 68% (période ouverte) des femmes traitées par cabergoline ont signalé un événement indésirable versus 78 à 71% des femmes traitées par bromocriptine.

Les événements indésirables les plus fréquents figurent dans le tableau 4 ci-dessous.

	Cabergoline (n=221)	Bromocriptine (n=231)
Nausées (% de patientes)	31	50
Vomissements (%)	4	10
Constipation (%)	7	9
Céphalées (%)	30	29
Vertiges (%)	25	26
Douleurs abdominales/dyspepsie ou gastrite (%)	15	20
Fatigue (%)	13	18

Il y a eu 3% d'arrêts de traitement pour intolérance dans le groupe cabergoline et 12% dans le groupe bromocriptine.

⁹ Webster J, Piscitelli G *et al.* The efficacy and tolerability of long-term cabergoline therapy in hyperprolactinaemic disorders: an open, uncontrolled, multicentre study. Clin endoc 1993; 39: 323-9

¹⁰ Webster J, Piscitelli G *et al.* A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. NEJM 1994 ; 6 :904-9.

Environ 50% des femmes de chaque groupe ont eu une baisse de la pression artérielle (médiane : 10 mm Hg), particulièrement la diastolique.

Pascal-Vigneron¹¹

Cette étude randomisée en double aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance d'un traitement par cabergoline 0,5 mg (la première semaine de traitement) puis 1 mg deux fois par semaine et par bromocriptine 5 mg (la première semaine de traitement) puis 10 mg par jour chez des femmes ayant une aménorrhée hyperprolactinémique (à l'exclusion des macroadénomes hypophysaires).

La durée totale du traitement a été de 24 semaines, avec une phase en double aveugle de 8 semaines et une période ouverte de 16 semaines. La dose administrée pouvait être ajustée en fonction du taux de prolactine pendant la période ouverte (fin de semaine 8 et 16) : 0,5 mg 3 fois par semaine puis 1 mg 2 fois par semaine pour la cabergoline et 2,5 mg 3 fois/jour puis 5 mg 2 fois par jour pour la prolactine.

Soixante patientes ont été incluses dans le groupe traité par cabergoline et 58 dans le groupe traité par bromocriptine.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des nausées (20% dans le groupe cabergoline versus 53,4% dans le groupe bromocriptine), céphalées (21,6% versus 37,9%), fatigue (26,6% versus 50%), douleurs abdominales (13,3% versus 24,1%), vertiges (20% versus 13,8%), mastodynies (5% versus 8,6%), vomissements (3,3% versus 6,9%), constipation (3,3% versus 6,9%), insomnie (6,6% versus 0%), lipothymies (5% versus 1,7%).

Une diminution de la pression systolique et/ou diastolique > 20 mmHg a été constatée pour 24,1% des patientes du groupe cabergoline et 25% des patientes du groupe bromocriptine.

Des effets indésirables graves ont été notés pour 7 patientes du groupe cabergoline (céphalées, n=3 ; fatigue, n=2 ; nausées, n= 1 ; douleurs abdominales, n=2 ; constipation, n=1) et 14 patientes du groupe bromocriptine (nausées, n=5 ; céphalées, n=5 ; vomissements, n=3 ; fatigue, n=2 ; douleurs abdominales, n=2 ; vertiges, n=2 ; constipation, n=1 ; mastodynies, n=1).

Un syndrome rétionnel et un syndrome de cytolysé hépatique modérés et stables ont été observés chez 3 patientes.

Sabuncu¹²

Une étude randomisée en ouvert a comparé l'efficacité et la tolérance de la cabergoline à la dose 0,5 mg 2 fois par jour et de la bromocriptine à la dose de 2,5 mg (5 mg en cas de prolactinome) 2 fois par jour pendant 12 semaines dans le traitement de l'hyperprolactinémie (hyperprolactinémie idiopathique, micro ou macroadénome à prolactine).

Dix-sept patients ont été inclus dans chaque groupe.

Deux patients du groupe cabergoline ont eu des nausées ; neuf patients du groupe bromocriptine ont signalé des effets indésirables tels que céphalées, vertiges et nausées. Ces effets indésirables sont survenus en général le premier mois puis ont diminué avec le temps. Il n'y a pas eu de sorties d'essai en raison d'effets indésirables.

Bolko¹³

Dix-sept patients ayant une hyperprolactinémie due à un adénome à prolactine ont été inclus. Ils ont été traités par cabergoline pendant 6 mois à la dose de 0,5 mg deux fois par semaine pendant mois, puis 0,25 mg deux fois par semaine et finalement 0,25 mg par semaine.

Un patient a présenté des nausées et un autre une somnolence ; ces événements indésirables ont disparu pendant les deux premières semaines de traitement.

¹¹ Pascal-Vigneron V, Weryha G *et al.* Aménorrhée hyperprolactinémique : traitement par cabergoline versus bromocriptine. La presse médicale 1995 ; 24 :753-7.

¹² Sabuncu T, Arian E *et al.* Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. Internal medicine 2001; 40: 857-61

¹³ Bolko P, Jaskula M *et al.* The assessment of cabergoline efficacy and tolerability in patients with pituitary adenomas prolactinoma type. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej 2003; 5: 489 - 95

8.2.3 Événements indésirables communs aux dérivés de l'ergot du seigle

Fibrose et valvulopathies cardiaques¹⁴ :

En 2008, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a examiné la sécurité d'emploi des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot, utilisés principalement pour le traitement de la maladie de Parkinson. L'examen a porté sur le risque de fibrose, en particulier de fibrose cardiaque, en cas d'utilisation de ces médicaments pendant des périodes prolongées.

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a estimé que le risque de fibrose, notamment de fibrose des valves cardiaques, s'avère ne pas être le même pour l'ensemble des médicaments de cette classe.

Pour la cabergoline, le CHMP a constaté que le risque de fibrose des valves cardiaques était bien établi. Les RCP de ce médicament contenait déjà une contre-indication en cas de valvulopathie. Le CHMP a recommandé que les informations de prescription pour ce médicament soient mises à jour pour y inclure :

- une mise garde précisant la nécessité surveiller les patients par échocardiographie pour rechercher les signes de fibrose avant l'instauration du traitement, puis régulièrement pendant le traitement;
- une réduction de la dose maximale recommandée à 3 mg par jour;
- la « fibrose cardiaque » comme effet indésirable très fréquent (observé chez plus d'1 patient sur 10 prenant l'un ou l'autre de ces médicaments).

Pour le lisuride, le CHMP a estimé qu'il n'y avait pas suffisamment d'éléments pour déterminer si le risque de fibrose des valves cardiaques était augmenté. Toutefois, dans la mesure où un tel risque ne peut être totalement exclu, le CHMP a recommandé que des mises en garde concernant un risque possible de fibrose chez les patients prenant ces médicaments à des doses élevées pendant des périodes prolongées soient incluses dans les informations de prescription. Le CHMP a considéré qu'il n'y avait pas suffisamment d'informations disponibles pour permettre de recommander une contre-indication du lisuride aux patients présentant des problèmes de valves cardiaques préexistantes.

Troubles du contrôle des impulsions¹⁵

Une lettre aux prescripteurs de l'AFSSAPS datée juillet 2009 a concerné un effet indésirable commun à la classe des agonistes dopaminergiques : le trouble du contrôle des impulsions. Dans la majorité des cas, l'agoniste dopaminergique était prescrit dans la maladie de Parkinson à des posologies élevées, dans de rares cas dans le syndrome des jambes sans repos et exceptionnellement en traitement d'une pathologie endocrinienne.

L'ANSM a toutefois précisé dans un point d'information en 2013¹⁶ que lorsque l'inhibition médicamenteuse de la lactation est souhaitée, le lisuride et la cabergoline sont autorisés dans cette indication. Bien que ces deux médicaments soient également des agonistes dopaminergiques, les données de pharmacovigilance et de la littérature ne montrent pas d'effets indésirables graves cardiovasculaires ou neuropsychiatriques lors de leur utilisation après un accouchement ou une interruption de grossesse, contrairement à la bromocriptine.

¹⁴ Questions et réponses relatives à l'examen des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot. EMEA/CHMP/319054/2008

¹⁵ Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions – Afssaps – lettre aux professionnels de santé – pharmacovigilance – 29 juillet 2009

¹⁶ ANSM - 25/07/2013 : Bromocriptine (Parlodel® et Bromocriptine Zentiva®) : le rapport bénéfice/risque n'est plus favorable dans l'inhibition de la lactation - Point d'information - Communication faite en coopération avec le Collège National des Gynécologues Obstétriciens (CNGOF) et le Collège National des Sages-Femmes de France (CNSF).

08.3 Résumé & discussion

Dans l'inhibition de la lactation, une étude randomisée en double aveugle versus placebo a trouvé une efficacité excellente ou bonne dans 37 cas/ 40 dans le groupe cabergoline 1 mg et dans 5 cas/20 dans le groupe placebo.

Une étude randomisée en double aveugle a comparé l'efficacité de la cabergoline et de la bromocriptine. Une inhibition complète de la lactation a été obtenue dans 77,9% des cas du groupe cabergoline et 69,1% des cas du groupe bromocriptine. Cette étude a conclu à la non infériorité de la cabergoline par rapport à la bromocriptine.

Dans l'inhibition de la lactation, les événements indésirables les plus fréquents sous cabergoline ont été des vertiges (2 à 16% selon les études), céphalées (5,1 à 17,5%) et des nausées (1,5 à 7,5%).

Dans l'étude randomisée versus bromocriptine, les vertiges et les nausées ont été plus fréquents dans le groupe bromocriptine. Une baisse de la pression systolique et diastolique ≥ 20 mmHg a été constatée chez 7,3% des patientes du groupe cabergoline et 14% des patientes du groupe bromocriptine.

Dans le traitement de l'hyperprolactinémie, les événements indésirables les plus fréquents ont été les nausées (10 à 34,1% de patients selon les études, les doses administrées et la durée du traitement), les céphalées (13 à 31%), les vertiges (13 à 25%), les douleurs abdominales (7 à 15%), la fatigue (9,5 à 26,6%).

Dans les études comparatives versus bromocriptine, les événements indésirables ont été plus fréquents dans les groupes bromocriptine.

Les agonistes dérivés de l'ergot du seigle ont fait l'objet de modifications de leur RCP en 2008 et 2009 concernant :

- le risque, bien établi pour la cabergoline, non exclu pour le lisuride, de fibrose, en particulier cardiaque en cas de traitement prolongé.
- de trouble du contrôle des impulsions dans la majorité des cas dans le traitement de la maladie de Parkinson à posologie élevée.

L'ANSM a précisé en 2013 dans un point d'information que les données de pharmacovigilance et de la littérature concernant la cabergoline et le lisuride ne montrent pas d'effets indésirables graves cardiovasculaires ou neuropsychiatriques lors de leur utilisation après un accouchement ou une interruption de grossesse.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Stratégie thérapeutique^{2, 16}

La montée laiteuse est un processus physiologique. Si la femme n'allaite pas, la lactation s'interrompt d'elle-même en une à deux semaines.

Si la montée laiteuse occasionne un inconfort trop important, il est possible d'utiliser un antalgique. De même si un engorgement survient, il peut être traité par un anti-inflammatoire.

L'utilisation d'un médicament inhibant la lactation doit être réservée aux situations où l'inhibition de la lactation est souhaitée pour raison médicale (femme infectée par le VIH, prenant un médicament contre indiqué en cas d'allaitement, mortinatalité ...). La prise systématique d'un médicament inhibant la lactation pour prévenir ou traiter l'inconfort ou l'engorgement pouvant survenir lors de la montée laiteuse n'est pas recommandée.

Lorsque l'inhibition médicamenteuse de la lactation est souhaitée, le lisuride et la cabergoline sont autorisés dans cette indication.

De plus, au-delà de 1 mois après l'accouchement, la glande mammaire devient progressivement autonome et le taux de prolactine retourne à son niveau de base. Les médicaments qui freinent la

libération de prolactine n'ont donc plus d'utilité. Le sevrage du nouveau-né se fait alors progressivement en diminuant et en espaçant les tétées.

09.2 Place dans la stratégie thérapeutique

CABERGOLINE SANDOZ 0,5 mg est un traitement de première intention dans l'inhibition de la lactation pour raison médicale.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Inhibition de la lactation pour raisons médicales

- ▶ La montée laiteuse n'entraîne pas de complications graves, de handicap ni de dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Il s'agit d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe 2 alternatives thérapeutiques, mais seule l'une d'entre elles fait l'objet d'une recommandation de prise en charge.
- ▶ CABERGOLINE SANDOZ 0,5 mg est un traitement de première intention dans l'inhibition de la lactation pour raison médicale.

▶ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique des troubles pouvant survenir lors de la montée laiteuse en l'absence d'allaitement peut être considéré comme faible en raison du petit nombre de femmes concernées. Il existe un besoin thérapeutique pour améliorer la prise en charge des patientes lorsqu'il existe une raison médicale à l'inhibition de la lactation, mais qui ne constitue néanmoins pas un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il n'y a pas d'impact attendu supplémentaire de cette spécialité par rapport aux alternatives disponibles.

Il n'y a pas d'impact de l'utilisation de la spécialité CABERGOLINE SANDOZ 0,5 mg sur le système de santé.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de CABERGOLINE SANDOZ 0,5 mg sur la santé publique.

Prenant en compte ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CABERGOLINE SANDOZ 0,5 mg est important dans l'indication « inhibition de la lactation due à des causes médicales ».

10.1.2 Troubles hyperprolactinémiques, Hyperprolactinémie idiopathique, adénome hypophysaire sécrétant de la prolactine

Dans ces indications, CABERGOLINE SANDOZ 0,5 mg est un générique de DOSTINEX 0,5 mg

La Commission donne un 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 dans les indications « Inhibition de la lactation due à des causes médicales, troubles hyperprolactinémiques, adénome hypophysaire sécrétant de la prolactine, hyperprolactinémie idiopathique. » et aux posologies de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux spécialités déjà inscrites dans l'indication « Inhibition de la lactation due à des causes médicales » et par rapport au princeps dans les indications « Troubles hyperprolactinémiques, adénome hypophysaire sécrétant de la prolactine, hyperprolactinémie idiopathique. ».

010.3 Population cible

La population cible concerne les femmes ayant une indication médicale à l'inhibition de la lactation.

Les raisons médicales d'inhibition de la lactation n'étant pas définies, la population cible de CABERGOLINE SANDOZ 0,5 mg n'est pas évaluable.

A titre indicatif, les ventes de PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation (cumul 12 mois à novembre 2013) ville et hôpital ont représenté 1 093 580 comprimés. La posologie de PARLODEL dans cette indication étant de 2 comprimés par jour pendant 14 jours, ces ventes représenteraient environ 39 000 traitements. Il est cependant probable qu'une part importante de ces traitements a été prescrite pour convenance personnelle.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication « Inhibition de la lactation due à des causes médicales », la posologie et la durée de traitement.

La Commission observe que la présentation en boîtes de 8 comprimés déjà inscrite en tant que générique de DOSTINEX 0,5 mg n'est pas adaptée à cette indication.

Dans les indications « Troubles hyperprolactinémiques, adénome hypophysaire sécrétant de la prolactine, hyperprolactinémie idiopathique », le conditionnement à 2 comprimés n'est pas adapté aux conditions de prescription.