



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 décembre 2010

Examen du dossier de la (des) spécialité(s) inscrite(s) pour une durée de 5 ans à compter du 21 janvier 2005 (JO du 3 novembre 2005)

CELANCE 0,05 mg, comprimé sécable

3 film(s) thermosoudé(s) aluminium de 10 comprimé(s) (CIP : 338 081-3)

CELANCE 0,25 mg, comprimé sécable

3 film(s) thermosoudé(s) aluminium de 10 comprimé(s) (CIP : 338 084-2)

CELANCE 1 mg, comprimé sécable

3 film(s) thermosoudé(s) aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 338 086-5)

Laboratoire LILLY FRANCE SA

pergolide (mesilate de)

Code ATC : N04BC02

Liste I

Prescription initiale réservée aux neurologues

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Date de l'AMM et rectificatifs (procédure nationale) : 13/02/1995, 07/07/1997, 10/08/2000, 09/10/2001, 04/10/2002

- 05/08/2003 - ajout du risque de valvulopathie cardiaque au risque de fibroses dans les mises en gardes et précautions d'emploi et les effets indésirables.
- 24/09/2004 - mise à jour des contre-indications et interactions médicamenteuses relative à l'association avec la phénylpropanolamine.
- 14/12/2004 - modifications concernant les atteintes fibreuses : restriction des indications "en cas d'échec des autres traitements agonistes dopaminergiques" et des conditions de prescription (prescription initiale réservée aux neurologues), ajout d'une posologie maximale recommandée et des contre-indications en cas d'antécédents de fibrose ou de la présence d'une valvulopathie cardiaque anatomiquement confirmée, renforcement des recommandations sur la surveillance clinique et échocardiographique des patients.
- 21/05/2007 - ajout de jeu pathologique et hypersexualité parmi les effets indésirables.
- 23/02/2009 - réduction de la posologie maximale à 3 mg/j, mention des valvulopathies cardiaques et troubles liés en tant qu'effets indésirables très fréquents et modifications du libellé des mises en garde spéciales et précautions d'emploi concernant le risque de fibrose et de valvulopathie.

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

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Pergolide (dérivés de l'ergot de seigle)

1.2. Indications

"Traitement de la maladie de Parkinson.

Si un traitement par agoniste dopaminergique est envisagé, en monothérapie ou en association à la lévodopa pour traiter les signes et les symptômes de la maladie de Parkinson, le pergolide est indiqué en cas d'échec des autres traitements agonistes dopaminergiques.

Le traitement doit être instauré par un médecin spécialiste (neurologue). Le bénéfice de la poursuite du traitement devra être régulièrement réévalué compte tenu du risque de réactions fibreuses et de valvulopathies (voir rubriques 'Contre-indications', 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Effets indésirables').

Le pergolide est utilisé :

- En monothérapie, pour différer la dopathérapie et ses complications motrices, en particulier les dyskinésies.
- En association à la lévodopa lors de la survenue des complications motrices de la dopathérapie, à savoir :
 - fluctuations de l'effet thérapeutique (détérioration de fin de dose, effet "on-off", akinésie nocturne),
 - mouvements anormaux involontaires de tous types (de "milieu de dose", diphasiques, dystoniques douloureux ou non).

L'association du pergolide à la lévodopa doit toujours s'effectuer progressivement avec possibilité de réduction des doses de lévodopa (voir rubrique 'Posologie et mode d'administration')."

1.3. Posologie

"L'instauration du traitement par le pergolide doit se faire progressivement et par étapes en cherchant la dose minimale efficace. La posologie quotidienne optimale est individuelle en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Les posologies efficaces moyennes de pergolide sont généralement de 1 à 3 mg par jour (extrêmes 0,75 à 3 mg par jour).

La dose maximale de 3 mg/jour ne doit pas être dépassée.

L'index thérapeutique étant moins favorable chez les personnes âgées, une posologie plus faible de l'ordre de 1 à 2 mg par jour est préconisée." [...]

1.4. Contre-indications

"Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les cas suivants:

- Hypersensibilité au mésilate de pergolide ou aux autres dérivés de l'ergot de seigle.
- Antécédents de fibroses.
- Présence d'une valvulopathie cardiaque anatomiquement confirmée, quelle(s) que soi(en)t la ou les valvule(s) impliquée(s) (par exemple échocardiographie montrant un épaississement de la paroi valvulaire, une sténose ou une atteinte valvulaire mixte avec insuffisance et sténose).
- En association avec la phénylpropanolamine.
- Association aux neuroleptiques antiémétiques."

1.5. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]"Fibrose et valvulopathie cardiaque et phénomènes cliniques pouvant être apparentés :

Des troubles inflammatoires fibrotiques et séreux, par exemple pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale, fibrose pulmonaire, péricardite, épanchement péricardique, valvulopathie cardiaque

touchant une ou plusieurs valvules (aortique, mitrale et tricuspide) ou fibrose rétropéritonéale, sont survenus après un usage prolongé de dérivés de l'ergot de seigle ayant une activité agoniste sur le récepteur 5HT_{2B} de la sérotonine, comme le pergolide. Dans certains cas, les symptômes ou manifestations de valvulopathie cardiaque ont régressé après arrêt du pergolide.

Il a été mis en évidence que des doses plus élevées et/ou une exposition prolongée sont des facteurs de risque pour le développement d'une pathologie valvulaire. Toutefois, une valvulopathie et des réactions fibreuses ont été rapportés durant le traitement par pergolide pour une dose inférieure à 0,5 mg/jour.

Avant de commencer le traitement :

Tous les patients doivent subir une évaluation cardio-vasculaire incluant la réalisation d'une échocardiographie afin d'évaluer la présence potentielle d'une pathologie valvulaire asymptomatique. Il est également approprié de déterminer la vitesse de sédimentation des érythrocytes ou de doser d'autres marqueurs de l'inflammation et d'examiner les fonctions pulmonaires, de réaliser une radiographie du thorax et d'évaluer la fonction rénale avant de commencer le traitement.

On ne sait pas si un traitement par le pergolide est susceptible d'aggraver une régurgitation valvulaire sous-jacente. En cas de pathologie valvulaire fibrotique, ne pas traiter le patient par le pergolide.

Pendant le traitement :

Les troubles fibrotiques peuvent connaître un début insidieux ; il convient donc de rechercher régulièrement chez les patients des manifestations éventuelles de fibrose progressive.

Ainsi, pendant le traitement, il conviendra de surveiller les signes et symptômes :

- de maladie pleuro-pulmonaire : dyspnée, essoufflement, toux persistante ou douleur thoracique ;
- d'insuffisance rénale ou d'obstruction vasculaire urétérale/abdominale pouvant s'accompagner de douleurs dans les reins/les flancs et d'œdème des membres inférieurs, ainsi que de masses ou de points sensibles dans l'abdomen pouvant indiquer une fibrose rétropéritonéale ;
- d'insuffisance cardiaque ; les cas de fibrose valvulaire et péricardique observés se sont souvent manifestés sous la forme d'une insuffisance cardiaque. Si ce type de symptômes apparaît, il convient d'exclure une fibrose valvulaire (et une péricardite constrictive).

La surveillance diagnostique clinique de l'apparition de troubles fibrotiques est essentielle. Une fois le traitement commencé, le premier échocardiogramme doit être réalisé au bout de 3 à 6 mois ; ensuite, la fréquence du suivi échocardiographique doit être déterminée en fonction de l'évaluation clinique individuelle en portant l'attention tout particulièrement sur les signes et symptômes mentionnés ci-dessus, mais dans tous les cas un échocardiogramme doit être pratiqué au moins tous les 6 à 12 mois.

L'administration de pergolide doit être arrêtée si l'échocardiogramme révèle l'apparition ou l'aggravation d'une régurgitation valvulaire, d'une restriction valvulaire ou d'un épaississement d'une valve de valvule.

La nécessité de réaliser d'autres examens de suivi clinique (par exemple examen clinique incluant auscultation cardiaque, radiographie, TDM) doit être déterminée au cas par cas.

Des examens complémentaires appropriés, par exemple vitesse de sédimentation des érythrocytes et mesures de la créatinine sérique, doivent être réalisés si nécessaire pour confirmer le diagnostic de trouble fibrotique." [...]

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de renouvellement d'inscription
20 juillet 2005

Le service médical rendu par le pergolide dans le nouveau libellé d'indication est faible.

Dans la prise en charge thérapeutique des patients parkinsoniens "en échec" aux autres traitements agonistes dopaminergiques, la commission considère que CELANCE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

N	Système nerveux
N04	Antiparkinsoniens
N04B	Dopaminergiques
N04BC	Autres dopaminergiques
N04BC02	Pergolide

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Agonistes dopaminergiques :

Dérivés de l'ergot

- bromocriptine : Parlodel comprimé, gélule et génériques
- lisuride : Doperpine, Arolac, comprimés sécables

Non ergotés

- piribédil : Trivastal, comprimé enrobé
- pramipexole : Sifrol, comprimé et SIFROL, comprimé à libération prolongée
- ropinirole : Requip comprimé et Requip LP comprimé à libération prolongée

Autres agonistes dopaminergiques :

- apomorphine : Apokinon, solution injectable
- rotigotine : Neupro, dispositif transdermique

4. ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Données d'efficacité

Le dossier déposé ne comporte pas de nouvelles données d'efficacité.

Une revue Cochrane 2010¹ a évalué l'efficacité et la tolérance des traitements adjuvants à la lévodopa chez le parkinsonien ayant des fluctuations motrices.

La recherche bibliographique a porté notamment sur Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, *The Cochrane Library*), MEDLINE, EMBASE, PubMed, LILACS et Web of Science.

Cette revue a inclus 44 essais randomisés, double-aveugle, contrôlés versus placebo (8 436 patients) ayant évalué trois classes de traitement adjuvant à la lévodopa thérapie (agoniste dopaminergique, ICOMT, IMAOB) chez le parkinsonien avec complications motrices. La durée moyenne de suivi des patients a été de 20 semaines. L'ancienneté moyenne de la maladie était de 9 ans.

L'analyse des données confirme que ces antiparkinsoniens administrés en add-on diminuent le temps off, permettent de réduire la dose de lévodopa et améliorent les scores moteurs. Cependant, dyskinésies et autres effets indésirables tels que constipation, hallucinations et vomissements sont augmentés.

Les comparaisons indirectes de ces trois classes d'antiparkinsoniens suggèrent un meilleur contrôle symptomatique avec les agonistes dopaminergiques qu'avec les ICOMT et les IMAOB. Concernant la

1 Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications (Review). Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K, van Hilten, Wheatley K, Gray R, Handley K, Furmston A. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7.

mise en évidence d'une différence entre les différents médicaments d'une même classe, les données sont insuffisantes pour différencier l'efficacité des agonistes dopaminergiques entre eux.

4.2. Données de tolérance

a. Réexamen du risque de fibrose et de valvulopathie par le CHMP²

A la demande du Royaume-Uni en juin 2007, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a réexaminé le risque de fibrose et de valvulopathie cardiaque associé à l'utilisation de tous les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle. Toutes les informations disponibles relatives à ce risque, issues d'essais cliniques, d'études observationnelles et de "rapports spontanés" d'effets indésirables transmis par les patients ou les médecins aux industriels ou aux autorités sanitaires ont été examinées.

Des cas spontanés de réactions fibrotiques ont été rapportés pour tous les dopaminergiques dérivés de l'ergot, en particulier quand ils étaient utilisés à fortes doses et après de longues périodes de traitement. Globalement, les données des rapports spontanés indiquent que chez les sujets utilisant la cabergoline et le pergolide il y a un risque de fibrose et de valvulopathie plus élevé que chez les sujets utilisant la bromocriptine, le lisuride ou la dihydroergocryptine. La majorité des événements fibrotiques rapportés n'étaient pas totalement réversibles, bien qu'une amélioration des symptômes se soit produite pour diverses raisons et que la fibrose ait parfois effectivement régressé.

Quatre études observationnelles principales ont eu pour objet l'étude du risque de valvulopathie cardiaque chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques pour la maladie de Parkinson (Zanettini *et al.*, NEJM, 2007; Schade *et al.*, NEJM 2007; Yamamoto *et al.*, Neurology 2006; Peralta *et al.*, Movement Disorders 2006). L'étude de Schade *et al.* mentionnait pour la cabergoline et le pergolide un rapport de taux d'incidence (IRR) ajusté plus élevé pour la régurgitation valvulaire symptomatique, par comparaison à la bromocriptine, le lisuride et les agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot pramipexole et ropirinoles, pour lesquels aucun cas n'a été rapporté.

Sur la base des informations disponibles, le CHMP a conclu en juin 2008 que les autorisations de mise sur le marché pour les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot devaient être maintenues, mais que des modifications devaient être introduites dans les informations de prescription de ces médicaments, afin de diminuer le risque de fibrose. Le CHMP a également estimé que le risque de fibrose, notamment de fibrose des valves cardiaques, s'avère ne pas être le même pour l'ensemble des cinq médicaments de cette classe.

Pour la cabergoline et le pergolide, le CHMP a constaté que le risque de fibrose des valves cardiaques est bien établi. Il a recommandé que les informations de prescription pour ces deux médicaments soient mises à jour pour y inclure :

- une mise en garde précisant la surveillance échocardiographique recommandée;
- une réduction de la posologie maximale à 3 mg par jour;
- la fibrose cardiaque en tant qu'effet indésirable très fréquent.

b. Commission nationale de pharmacovigilance

Points sur l'utilisation du pergolide et les cas de valvulopathies cardiaques rapportés avec le produit

En septembre 2003, 18 cas de valvulopathies cardiaques au plan international dont un cas en France avaient été rapportés chez des patients traités par pergolide. Environ 520 000 patients avaient été exposés à ce médicament dont 27 000 à 28 000 en France (Lettre aux prescripteurs, septembre 2003). Le CRPV de Toulouse est chargé d'une enquête officielle de pharmacovigilance concernant les valvulopathies rapportées chez les patients traités par CELANCE, commercialisé en France depuis 2000.

Au 15 décembre 2004, 48 cas de valvulopathies cardiaques notifiées sous CELANCE avaient été rapportés en France pour un nombre estimé de patients exposés de 32 500 (Lettre aux prescripteurs, janvier 2005). La réévaluation du rapport bénéfice/risque du pergolide a conduit à des modifications

²www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ergot_derived_dopamine_agonists_31/WC500011445.pdf

du Résumé des Caractéristiques du Produit, concernant les indications, les posologies, les contre-indications et les mises en garde et précautions d'emploi.

En mars 2007, les données actualisées concernant ce dossier ont été présentées devant les membres de la Commission nationale de Pharmacovigilance. En février 2007, 103 notifications de valvulopathies sous pergolide avaient été rapportées en France. Une étude réalisée par la CNAMTS Midi-pyrénées n'avait pas mis en évidence de mésusage du produit. Il avait été néanmoins décidé de mettre en place un suivi permettant d'obtenir des données sur la prescription du produit et de confirmer l'absence de mésusage, en partenariat avec des caisses d'assurance maladie.

En mars 2009, la Commission nationale de pharmacovigilance a réexaminé ce dossier. Cinq observations associant pergolide et effets indésirables cardiaques avaient été rapportées depuis février 2007 au réseau des CRPV. Un cas avait été rapporté aux laboratoires Lilly.

Les données des Caisses Régionales d'Assurance Maladie de Midi-Pyrénées (Toulouse), Pays de Loire (Nantes) et Nord Picardie (Amiens) avaient mis en évidence un mésusage avec un non-respect de la prescription en dernière intention et de la pratique régulière d'échocardiographies préconisées dans le RCP.

L'importante décroissance du nombre de patients exposés au pergolide, en France, mais également en Europe avait été soulignée. Le bénéfice clinique apporté par ce médicament chez quelques très rares patients, dans le traitement de la maladie de Parkinson, avait été rappelé.

Point sur les troubles du comportement rapportés avec la lévodopa et les agonistes dopaminergiques

L'Afssaps a souhaité attirer l'attention des professionnels de santé sur le risque de comportements compulsifs et répétitifs (Lettre aux professionnels de santé, juillet 2009).

4.3. Conclusion

Il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les différents agonistes dopaminergiques disponibles. Les données de tolérance confirment le risque maintenant bien établi de fibroses et de valvulopathies cardiaques attribuable au pergolide, risque majoré si la surveillance échocardiographique préconisée dans le RCP n'est pas respectée.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Ces spécialités ne sont pas suffisamment utilisées en ville pour figurer dans les panels de prescription dont on dispose.

Selon les données d'une étude Thalès de suivi des prescriptions en ville sur la période 2007-2009, données recueillies auprès d'un échantillon de 61 neurologues libéraux, le nombre estimé de patients auxquels CELANCE avait été prescrit une fois au cours de cette période était, par extrapolation, de 1 800 patients. Ce nombre atteindrait un peu plus de 500 patients en 2009.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

La maladie de Parkinson associe tremblements au repos, rigidité, bradykinésie ou akinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs sont associés, au cours de l'évolution, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-douloureuses et des troubles mentaux. La maladie de Parkinson s'installe habituellement de façon insidieuse, évolue sur un mode lentement progressif et se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Elle engage le pronostic vital.

CELANCE est un médicament antiparkinsonien à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de CELANCE est au mieux modeste.

CELANCE est le seul agoniste dopaminergique indiqué après échec des autres agonistes dopaminergiques, ceci en raison du risque, maintenant bien établi, de fibrose et notamment de valvulopathie cardiaque. Il existe de nombreux autres agonistes dopaminergiques indiqués dans la maladie de Parkinson et, en particulier, des agonistes non ergotés.

Intérêt de santé publique :

La maladie de Parkinson représente un fardeau de santé publique important. Dans la sous-population très restreinte de patients parkinsoniens pour lesquels la spécialité CELANCE peut être indiquée, le fardeau de santé publique est faible.

Retarder la survenue des limitations fonctionnelles sévères des personnes atteintes constitue un objectif de santé publique (loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique).

A ce jour, compte tenu de l'absence de données d'efficacité chez les patients en échec des autres traitements agonistes dopaminergiques et de l'existence d'effets indésirables graves (fibroses et valvulopathies), il n'y a pas d'impact populationnel de la spécialité CELANCE.

En conséquence, il n'y a pas d'intérêt de santé publique rendu pour CELANCE.

La Commission considère que le service médical rendu par les spécialités CELANCE est désormais insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies existantes.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique^{3, 4, 5, 6}

L'âge de début et le degré de gêne fonctionnelle sont les deux facteurs qui guident les choix thérapeutiques à la phase initiale de la maladie :

- en l'absence de retentissement moteur, les traitements médicamenteux ne sont pas indispensables ;
- lorsque la gêne fonctionnelle est minime, peuvent être prescrits : un agoniste dopaminergique, un IMAO B ou un anticholinergique. Le choix dépend du symptôme prédominant et de l'âge du patient ;
- lorsque la gêne fonctionnelle est plus importante, l'âge du patient conditionne le traitement :
 - chez le sujet jeune, il convient de privilégier 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 lévodopa devra rester la plus faible possible.
 - chez le sujet âgé, la lévodopa peut être utilisée en première intention. L'apparition du déclin cognitif doit conduire à utiliser les doses minimales efficaces.

Après une phase 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, psycho-comportementaux) le plus souvent dopa-résistants.

Devant les complications motrices liées au traitement dopaminergique, il convient de rechercher les médicaments susceptibles d'aggraver les périodes "off" et les dyskinésies, puis d'optimiser la dopathérapie (fractionnement de la dose quotidienne, adaptation des horaires de prise, prescription de formes galéniques différentes).

La prise en charge thérapeutique de ces complications peut aussi motiver l'association d'autres médicaments à la lévodopa :

- agoniste dopaminergique
- inhibiteur de la COMT
- IMAOB (sélégiline, rasagiline)

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

4 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 II : late (complicated) Parkinson's disease. European Journal of Neurology 2006,13;1186-1202.

5 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's Disease: diagnosis and management in primary and secondary care. June 2006.

6 Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. January 2010.

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.

6.3. Population cible

CELANCE peut être utilisé en monothérapie à la phase initiale de la Maladie de Parkinson ou en association à la lévodopa à un stade plus tardif, lorsque surviennent des fluctuations motrices de fin de dose. CELANCE est indiqué en monothérapie ou en association en cas d'échec des autres agonistes dopaminergiques.

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.

D'après ces données, la population cible des agonistes dopaminergiques peut être estimée entre 84 000 et 105 000 patients. Le nombre de patients, en échec des autres agonistes dopaminergiques, susceptibles de bénéficier de CELANCE ne peut être déterminé.

En mai 2010, d'après les données du laboratoire, moins de 3 500 boîtes par mois ont été délivrées dont moins de 1% à l'hôpital.

6.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Avis favorable à la radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.