

AVIS DE LA COMMISSION

28 avril 2004

DOSTINEX 0,5 mg, comprimé
Boîte de 8

PHARMACIA S.A.S

cabergoline

Liste I

Date de l'AMM : 13 mars 1996, modifiée le 14 novembre 2003 (extension d'indication dans l'hyperprolactinémie liée à la présence d'un macroadénome hypophysaire).

Caractéristiques de la demande :

Modification des conditions d'inscription Sécurité Sociale et collectivités suite à la modification du R.C.P. : extension d'indication dans l'hyperprolactinémie liée à la présence d'un **macroadénome** hypophysaire.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

cabergoline

1.2. Originalité

La cabergoline est un agoniste dopaminergique D2 dérivé de l'ergot de seigle qui agit en inhibant la sécrétion de prolactine.

La cabergoline est administrée en une prise hebdomadaire contrairement aux spécialités actuellement sur le marché dans cette indication qui sont à prendre quotidiennement.

1.3. Indication

Hyperprolactinémie idiopathique,
Hyperprolactinémie liée à la présence d'un microadénome ou d'un **macroadénome** hypophysaire, et leurs manifestations cliniques :

- . chez la femme : galactorrhée, oligo- ou aménorrhée, infertilité ;
- . chez l'homme : gynécomastie, impuissance.

1.4. Posologie

La posologie initiale est de 0,5 mg par semaine en une seule prise, soit 1 comprimé par semaine.

Cette posologie de 0,5 mg par semaine sera maintenue pendant 4 semaines puis adaptée en fonction de la prolactinémie dont le dosage sera pratiqué la veille de la prise d'un comprimé. La posologie sera soit maintenue, soit augmentée par paliers de 0,5 mg en fonction de la prolactinémie mesurée au maximum toutes les quatre semaines jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale au traitement.

Après équilibration de la posologie, un dosage trimestriel de la prolactinémie s'avère suffisant. La plupart des patients sont contrôlés par une dose inférieure ou égale à 1 mg/semaine. Dans ce cas, une prise unique hebdomadaire est suffisante. La posologie peut varier de 0,25 à 2 mg, voire jusqu'à 4,5 mg par semaine. Lorsque la posologie dépasse 1 mg, il est recommandé de fractionner la dose hebdomadaire en deux prises ou plus selon la tolérance du patient.

Pour améliorer la tolérance, l'administration du médicament doit se faire au milieu du repas, de préférence le soir, ou au coucher avec une légère collation.

Cf. RCP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

G	:	système génito-urinaire et hormones sexuelles
02	:	autres médicaments gynécologiques
C	:	autres médicaments gynécologiques
B	:	inhibiteurs de la prolactine
03	:	cabergoline

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Les spécialités commercialisées en France dans l'indication hyperprolactinémie liée à la présence d'un **macro**adénome hypophysaire sont :

Bromocriptine : PARLODEL 2,5 mg et son générique (BROMO-KIN Gé)

Quinagolide : NORPROLAC 25, 50, 75, et 150 µg

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable (B/30) – source : Base Taxe 2002.

Le plus économique en coût de traitement : BROMO-KIN Gé, comprimé à 2,5 mg (B/30)

Les derniers inscrits : NORPROLAC 25, 50, 75, et 150 µg, comprimé (JO du 06 novembre 1996)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les spécialités commercialisées en France dans l'indication hyperprolactinémie, sans précision de l'étiologie, sont :

Lisuride : AROLAC
DOPERGINE 0,2 mg

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé est bibliographique et comporte 8 études incluant au total 909 patients traités par cabergoline dont 483 porteurs d'un macro-adénome. Seules 3 études ont inclus uniquement des patients avec un macro-adénome dont aucune n'est comparative.

Nom de l'étude	Méthode – plan expérimental	Comparateurs – caractéristiques des patients et posologie
Etudes ne concernant que des patients avec macro-adénome		
Colao et coll. 2000	Etude non comparative, prospective, 12 à 36 mois de traitement	<u>Cabergoline</u> : 110 patients, tous avec un macro-adénome 26 patients naï fs. 84 patients précédemment traités par bromocriptine et l'ayant arrêté pour résistance (n=37), intolérance (n=19) ou autre (n=28). Posologie : 0,25 mg/semaine à S1 puis 0,5 mg/semaine à S2 puis 1 mg/semaine de S3 à S8 puis ajustement tous les 2 mois en fonction de la prolactinémie.
Ferrari et coll. 1997	Etude non comparative, prospective 3 mois à 8 ans de traitement	<u>Cabergoline</u> : 85 patients, tous avec un macro-adénome 20 patients naï fs 65 patients précédemment traités par agoniste dopaminergique posologie : 0,25 à 10,5 mg / semaine
Biller et coll. 1996	Etude non comparative, prospective, 48 semaines de traitement puis 2 ans de suivi	<u>Cabergoline</u> : 15 patients, tous avec un macro-adénome Posologie : 0,25 mg / par semaine à S1 puis augmentation de dose (par paliers de 0,25 puis 0,5 mg / semaine toutes les 4 semaines) en fonction de la prolactinémie.
Etudes concernant des patients avec micro et macro-adénome		
Di Sarno et coll. 2001	Comparaison historique à une cohorte de patients préalablement traités par bromocriptine. 24 mois de traitement	<u>Cabergoline</u> : 120 patients dont 56 avec un macro-adénome (47 %) Posologie : 0,5 mg/semaine à S1 puis 0,5 mg 2 fois / semaine de S2 à S8 puis ajustement tous les 2 mois en fonction de la prolactinémie. <u>Bromocriptine</u> : 87 patients dont 28 avec un macro-adénome Posologie : 2,5 mg/j pendant 2 semaine puis 5 mg/j. Ajustement tous les 2 mois en fonction de la prolactinémie.
Cannavo et coll. 1999	Etude non comparative, prospective, chez des patients naï fs 24 mois de traitement	<u>Cabergoline</u> : 37 patients dont 11 avec un macro-adénome (30 %) Posologie : 0,5 mg/semaine pendant 4 sem. puis ajustement par paliers hebdomadaires de 0,5 mg en fonction de la prolactinémie.
Ciccarelli et coll. 1997	Etude non comparative, 1 à 82 mois de traitement	<u>Cabergoline</u> : 48 patients dont 9 avec un macro-adénome (19 %) Posologie : 0,25 à 3,5 mg/semaine
Verhelst et coll. 1999	Etude non comparative, rétrospective, 1 à 99 mois de traitement	<u>Cabergoline</u> : 455 patients dont 181 avec un macro-adénome (40 %) 71 patients naï fs 110 patients précédemment traités par bromocriptine Posologie : 0,25 ou 0,5 mg/2 fois par semaine puis ajustement tous les 2 ou 3 mois en fonction de la prolactinémie.

Di Sarno et coll. 2000	2 fois 12 mois de traitement	39 patients dont 16 avec un macro-adénome (41 %) patients intolérants à la bromocriptine. <u>Pendant 12 mois :</u> 0,075 mg/j de quinagolide augmentée jusqu'à 0,6 mg/j. <u>12 mois de fenêtre thérapeutique.</u> <u>pendant 12 mois :</u> 0,5 mg/semaine de cabergoline augmentée jusqu'à 3 mg/sem. <u>12 mois de fenêtre thérapeutique.</u>
---------------------------	------------------------------	--

Seuls sont détaillés les résultats des études réalisées chez des patients avec macro-adénome ainsi que ceux des études dans lesquelles le nombre de patients avec macro-adénomes a été supérieur à 50 . Les résultats des autres études déposées par le laboratoire confirment ceux des études décrites ci-dessous.

3.1. Efficacité :

Les critères principaux d'efficacité ont été :

- l'amélioration de la symptomatologie
- la normalisation de la prolactinémie
- la réduction du volume tumoral

Etude(s)	Critères d'efficacité	Résultats chez les patients ayant un macro-adénome
Etudes ne concernant que des patients avec macro-adénome		
Colao et coll. 2000 N=110	Symptômes cliniques	Disparition des troubles visuels chez 11 des 24 patients ayant des troubles visuels à l'inclusion, Disparition des céphalées chez 19 des 25 patients ayant des céphalées à l'inclusion, Disparition de la galactorrhée chez 18 des 18 patients ayant une galactorrhée à l'inclusion,
	Normalisation prolactinémie au cours du traitement	Chez 26 des 26 patients naïfs, dont 2 avaient subi une intervention chirurgicale Chez 26 des 37 patients résistants à la bromocriptine (70,3 %) , dont 2 avaient subi une intervention chirurgicale Chez 18 des 19 patients intolérants à la bromocriptine Chez les 28 patients ayant arrêté la bromocriptine pour une autre raison
	Réduction du volume tumoral chez les 37 patients résistants à la bromocriptine	-31 % après 1 an de traitement -61 % après 3 ans de traitement
Ferrari et coll. 1997 N=85	Symptômes cliniques	Normalisation des cycles menstruels chez 35 des 44 femmes concernées (79,5 %), Normalisation des troubles visuels chez 6 des 12 patients concernés, Disparition de l'impuissance chez 7 des 8 hommes concernés.
	Normalisation prolactinémie au cours du traitement	Chez 52 patients sur 85 inclus (61,2 %) : Chez 35 des 65 patients préalablement traités (53,8 %) Chez 17 des 20 patients naïfs
	Réduction du volume tumoral > 25 %	Chez 41 des 62 patients évaluable (66,1 %)
Biller et coll. 1996 N=15	Symptômes cliniques	Normalisation des cycles menstruels chez 3 des 4 femmes concernées Disparition de la galactorrhée chez 2 des 3 femmes concernées
	Normalisation prolactinémie	Chez 11 des 15 patients (posologie de 0,5 à 3 mg par semaine) Pas d'augmentation de la prolactinémie chez les patients normalisés sous traitement, pendant les 2 ans de suivi

	Réduction du volume tumoral	Réduction du volume tumoral (en moyenne de 31 %) chez 11 des 15 patients Pas d'augmentation du volume tumoral, pendant les 2 ans de suivi	
Etudes concernant des patients avec micro et macro-adénome			
Résultats chez les patients avec macro-adénome			
Di Sarno et coll. 2001		<u>Cabergoline</u> : dose médiane 1mg/semaine	Bromocriptine : dose médiane 7,5mg/j
	Disparition des troubles visuels	Chez 17 des 19 patients concernés p=0,006 versus Bromocriptine	Chez 11 des 15 patients concernés
	Normalisation prolactinémie après 24 mois de traitement	Chez 46 des 56 patients avec macro-adénome (82,1 %) p=0,002 versus Bromocriptine	Chez 13 des 28 patients avec macro-adénome
	Réduction du volume tumoral après 12 mois de traitement	-62,2 % du volume tumoral	-64,4 % du volume tumoral
Verhelst et coll. 1999	Symptômes cliniques	Pas de résultats s pécifiques chez les patients ayant un macro-adénome	
	Normalisation prolactinémie	Chez 139 des 181 patients avec macro-adénome (77 %)	
	Réduction du volume tumoral	Pas de résultats spécifiques chez les patients ayant un macro-adénome	

Dans les 3 études n'ayant inclus que des patients avec macro-adénomes, plus de 50 % des patients ont normalisé leur prolactinémie, les symptômes cliniques ont diminué, voire disparu et le volume de la tumeur a régressé.

Une comparaison historique (Di Sarno 2001), a été réalisée entre 56 patients ayant un macro-adénome et traités par cabergoline pendant 24 mois et une cohorte de 28 patients préalablement traités par bromocriptine : les résultats ont été significativement en faveur de la cabergoline pour la disparition des troubles visuels et la normalisation de la prolactinémie tandis que le volume de la tumeur a diminué de façon comparable dans les 2 groupes.

Une publication récente dans le New England Journal of Medicine (N Engl J Med 2003 ; 349 : 2023-33) a montré, chez 70 patients avec macro-adénome hypophysaire à prolactine, que le taux de récurrence 2 à 5 ans après l'arrêt du traitement par cabergoline, donnée pendant 42 mois à la dose médiane de 1 mg par semaine, était de 36 %. Ces données nouvelles permettraient d'envisager l'arrêt de la cabergoline, sous certaines conditions, chez les patients stabilisés.

3.2. Tolérance :

Etude	Colao et coll. 2000	Ferrari et coll. 1997	Verhelst et coll. 1999	Di Sarno et coll. 2001	
El principaux				cabergoline	bromocriptine
Nausées, vertiges, hypotension orthostatique	4,5 % des 110 patients : nausées : n=5 hypotension orthostatique : n=1	24,7 % des 85 patients n=21	12,5% des 455 patients nausées : n=8 hypotension orthostatique : n=10 céphalées : n=16	3,3 % des 120 patients n=4	21,8 % des 87 patients n=19
Arrêt du traitement pour intolérance	0	4,7 % des 85 patients n=4	3,9 % des 455 patients n=14	0	0

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées, des vertiges et une hypotension orthostatique.

3.3. Conclusion

3.3.1 Efficacité

Le niveau de preuve des études soumises est faible. Leur méthodologie est contestable (comparaison historique ou étude non comparative, patients inclus non homogènes et effectifs souvent limités). Cependant, la commission note que des études comparatives seraient de réalisation difficile dans le domaine.

Dans ces conditions, elle prend en compte les études non comparatives réalisées chez les patients avec macroadénomes qui ont montré que la cabergoline est associée à:

- une normalisation de la prolactinémie chez un grand nombre de patients,
- une diminution des signes cliniques,
- et une régression de la taille de la tumeur.

Une étude comparative indirecte, malgré ses limites méthodologiques, a été en faveur d'une meilleure efficacité par rapport à la bromocriptine sur la normalisation de la prolactinémie et l'évolution de certains signes cliniques.

3.3.2 Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées, des vertiges et une hypotension orthostatique. Ces événements indésirables ont été moins fréquents sous cabergoline que sous bromocriptine.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hyperprolactinémie liée à la présence d'un macro-adénome hypophysaire peut évoluer vers un handicap (troubles visuels ...) et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

DOSTINEX entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans l'hyperprolactinémie liée à la présence d'un macro-adénome hypophysaire est important.

DOSTINEX est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le niveau du service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Malgré la faiblesse méthodologique des études présentées, et compte-tenu de la difficulté de réaliser des études comparatives dans ce domaine ainsi que de l'effet notable du produit, la Commission considère que DOSTINEX apporte une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau III (modeste) par rapport à la bromocriptine dans le traitement de l'hyperprolactinémie liée à un macroadénome hypophysaire, en termes d'efficacité et de tolérance.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les macro-adénomes à prolactine relèvent d'un traitement médical par agoniste dopaminergique, en première intention.

La cabergoline peut être prescrite dans cette indication.

La chirurgie (adénomectomie par voie transsphénoïdale) est réservée, sauf urgence compressive, aux cas de résistance ou d'intolérance au traitement médical. En effet, l'exérèse est rarement complète et le taux d'échec est proportionnel à la taille de la tumeur.

Une radiothérapie peut être envisagée en cas de tumeur agressive.

4.4. Population cible

D'après la littérature, la prévalence de l'adénome à prolactine se situe autour de 100 cas par million d'habitants (N Engl J Med 2003 ; 349 : 2023-33), soit environ 6 000 patients dans la population française. Les macro-adénomes représenteraient 10 à 30 % de ces tumeurs (N Engl J Med 2003 ; 349 : 2023-33 et Treat endocrinol 2003 ; 2(1) : 23-32).

La population cible de DOSTINEX serait donc de l'ordre de 600 à 1800 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription de DOSTINEX 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, dans l'extension d'indication.

Un registre de suivi des femmes enceintes sous DOSTINEX devra être mis en place.

4.5.1 Conditionnement :

La Commission réitère sa demande d'un conditionnement en boîte de 4 et de comprimés sécables.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %