

AVIS DE LA COMMISSION

24 novembre 2004

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 6 novembre 1999 (JO du 8 décembre 1999)

NORPROLAC 25 et 50 microgrammes, comprimés (3 comprimés roses et 3 comprimés bleus)

NORPROLAC 75 microgrammes, comprimés (B/30)

NORPROLAC 150 microgrammes, comprimés (B/30)

Laboratoires FERRING SAS

quinagolide

Liste I

Date de l'AMM : 23 février 1995, rectifiée le 17 mai 1995, le 22 mai 2002, le 12 février 2004

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

quinagolide

1.2. 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.

1.3. Posologie :

Le quinagolide doit être administré en une prise par jour, au coucher, avec une légère collation.

Le conditionnement d'initiation au traitement permet une prise quotidienne de 25 microgrammes les trois premiers jours, puis de 50 microgrammes les trois jours suivants. Une posologie de 75 microgrammes par jour sera maintenue jusqu'à la fin du premier mois de traitement. En fonction de la prolactinémie, elle sera augmentée par paliers mensuels.

La plupart des patients sont contrôlés par une dose inférieure ou égale à 150 microgrammes par jour. Une posologie plus élevée, jusqu'à 300 microgrammes par jour et plus, peut être nécessaire. Dans de tels cas, la dose journalière peut être augmentée par palier de 75 microgrammes à 150 microgrammes à intervalle de 4 semaines au moins jusqu'à une réponse thérapeutique suffisante ou atteinte de la dose maximale tolérée.

Il n'y a pas de données disponibles chez le sujet âgé et chez l'enfant.

Cf. R.C.P.

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

Avis de la Commission du 3 mai 1995

La tolérance est globalement identique à celle de la bromocriptine. Compte-tenu des éléments en faveur de l'efficacité du quinagolide chez les patients résistants à la bromocriptine, l'amélioration du service médical rendu est modeste de niveau III par rapport à la bromocriptine.

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la Commission du 16 juin 1999

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

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2004)

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

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison :

Dans les mêmes indications que NORPROLAC :

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

Cabergoline : DOSTINEX 0,5 mg

Dans l'indication hyperprolactinémie, sans précision de l'étiologie (adénome hypophysaire) :

Lisuride : AROLAC
DOPERGINE 0,2 mg

3.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : PARLODEL 2,5 mg (Base taxe 2003)

Le plus économique en coût de traitement : DOPERGINE 0,2 mg

Le dernier inscrit : DOSTINEX 0,5 mg (JO du 6 février 1998)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire a déposé 5 publications postérieures au précédent examen par la Commission de la Transparence :

- 2 études rétrospectives (Ilkko et coll. ; 2002 et Rohmer et coll. ; 2000),
- 2 études comparatives versus cabergoline (de Luis et coll. ; 2000 et di Sarno et coll. ; 2000),
- 1 étude ouverte, non comparative de suivi à long terme (Schultz et coll. ; 2000).

Nom de l'étude	Méthode – plan expérimental	Compareurs – caractéristiques des patients et posologie	Résultats
Ilkko et coll. 2002	Etude rétrospective : suivi moyen de 29 mois.	11 patientes résistantes ou intolérantes à la bromocriptine, avec un micro-adénome (n=5) ou un macro-adénome (n=6). Traitement par quinagolide : 75 µg/jour	Diminution de la prolactinémie de 73 % pour les micro-adénomes et de 65 % pour les macro-adénomes. Réduction du volume tumoral de 57 % pour les micro-adénomes et de 46 % pour les macro-adénomes.
Rohmer et coll. 2000	Etude rétrospective : Suivi > 1an : n=84	107 patients résistants à la bromocriptine, avec un micro-adénome (n=27) ou un macro-adénome (n=80).	Normalisation prolactinémie au cours du traitement : 44 % des patients Réduction du volume tumoral chez 31 % des 82 patients (exclusion des 8 patients sans résidu tumoral et des 17 patients avec antécédents de radiothérapie), Réduction > à 50 % du volume tumoral chez 19,5 % des patients
de Luis et coll. 2000	Etude ouverte, randomisée, en cross over	20 patients avec un micro-adénome (n=8), une selle turcique vide (n=6) ou une hyperprolactinémie idiopathique (n=6). <u>Pendant 12 semaines :</u> Cabergoline (0,5 mg - 2 fois/semaine) ou quinagolide (75 µg/jour). <u>12 mois de fenêtre thérapeutique sous placebo.</u> <u>pendant 12 semaines :</u> changement de traitement par rapport à la première période.	A la fin de la première période : Diminution de la prolactinémie de 74 % dans le groupe quinagolide et de 86 % dans le groupe cabergoline (NS)

Di Sarno et coll. 2000	Etude ouverte	39 patients avec un macro-adénome (n=16) ou un micro-adénome (n=23) patients intolérants à la bromocriptine. <u>Pendant 12 mois :</u> 75 µg/jour jusqu'à 600 µg/jour de quinagolide. <u>12 mois de fenêtre thérapeutique.</u> <u>pendant 12 mois :</u> 0,5 mg/semaine jusqu'à 3 mg/semaine de cabergoline. <u>12 mois de fenêtre thérapeutique.</u>	Après 12 mois de traitement par quinagolide : Normalisation de la prolactinémie chez 100 % des patients avec un micro-adénome et chez 87,5 % des patients avec un macro-adénome. Après 12 mois de traitement par cabergoline : Normalisation de la prolactinémie chez 95,6 % des patients avec un micro-adénome et chez 75 % des patients avec un macro-adénome.
schultz et coll. 2000	Etude ouverte, non comparative	40 patients avec un macro-adénome (n=12) ou un micro-adénome (n=11) ou une hyperprolactinémie idiopathique (n=17).	Normalisation de la prolactinémie chez 82 % des patients sans signe radiologique, chez 73 % des patients avec un micro-adénome et chez 67 % des patients avec un macro-adénome.

Dans ces études cliniques, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des vomissements, des céphalées, une hypotension orthostatique, et une somnolence.

Les données figurant dans les rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) n'ont pas montré de modification du profil de tolérance déjà établi.

Les résultats des 5 études cliniques déposées par le laboratoire, bien que portant sur un faible nombre de patients, et de méthodologie non optimale, ont confirmé l'efficacité de NORPROLAC.

Le profil de tolérance de NORPROLAC n'est pas modifié.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

D'après le panel IMS-Dorema (Cumul mobil annuel à février 2004), NORPROLAC fait l'objet de 14 000 prescriptions dont 11 000 pour les comprimés à 75 µg, pour les motifs suivants :

- Tumeurs bénignes des glandes endocrines,
- hypersécrétion hypophysaire.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Dans toutes les indications :

Les affections concernées par ces spécialités se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans ces indications est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention

Il existe des alternatives thérapeutiques

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

- En cas d'hyperprolactinémie idiopathique, un traitement médical est recommandé en cas de désir de grossesse ou d'hypogonadisme prolongé, si l'élévation de la prolactinémie est confirmée. Dans les autres cas, l'abstention thérapeutique est possible, sous surveillance médicale.

- Les micro-adénomes à prolactine symptomatiques relèvent d'emblée soit d'un traitement chirurgical (adénomectomie par voie trans-sphénoïdale), soit d'un traitement médical par agoniste dopaminergique. En cas de persistance d'une hyperprolactinémie en post-opératoire, on peut avoir recours à un traitement médical par agoniste dopaminergique. Le quinagolide peut être prescrit dans ces 2 situations. En cas de micro-adénome à prolactine asymptomatique, l'abstention thérapeutique est possible sous surveillance médicale.

- Sauf urgence compressive, les macro-adénomes à prolactine relèvent, en première intention, d'un traitement médical par agoniste dopaminergique.

Le quinagolide peut être prescrite dans cette indication.

La chirurgie (adénomectomie par voie transsphénoïdale) est réservée aux cas de résistance ou d'intolérance au traitement médical et aux urgences compressives. 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.

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

Taux de remboursement : 65 %