

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juillet 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 17 janvier 2000 (JO du 21 janvier 2000)

CELANCE 0,05 mg, comprimé sécable

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

CELANCE 0,25 mg, comprimé sécable

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

CELANCE 1 mg, comprimé sécable

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

Laboratoire LILLY FRANCE SA

pergolide (mesilate de)

Liste I

Prescription initiale réservée aux neurologues

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Date de l'AMM : 13/02/1995

Date des rectificatifs d' AMM depuis le précédent avis de la commission:

- 05/08/2003 (mises en gardes sur les accès de sommeil d'apparition soudaine)

- 14/12/2004 (modifications du RCP et notamment modification de l'indication et des conditions de prescription)

Motif de la demande :

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

pergolide (mesilate de)

1.2. Indication

Nouveau libellé d'indication

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.

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.

1.3. Posologie

L'instauration du traitement par le pergolide doit se faire 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 5 mg par jour). L'utilisation de pergolide à des doses supérieures à 5 mg/j **n'est pas recommandée** en monothérapie ni en association à la lévodopa.

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.

(Cf RCP)

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

Avis de la Commission de la Transparence du 3 mai 1995 (inscription, en association avec la levodopa)

« Il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu, notamment par rapport à la bromocriptine »

Avis de la Commission de la Transparence du 14 février 1996 (inscription, audition du laboratoire) :

« La commission retient une amélioration du service médical rendu mineure, de niveau IV, par rapport à la bromocriptine en terme d'efficacité, compte tenu des résultats des essais cliniques »

Avis de la Commission de la Transparence du 6 octobre 1999 (demande de réexamen par le laboratoire après dépôt de nouvelles données, toujours dans le cadre d'une demande d'inscription) :

« Par rapport à la bromocriptine, CELANCE apporte une efficacité supérieure chez les patients fluctuants. CELANCE apporte une amélioration du service médical rendu modeste (de niveau III) par rapport aux agonistes dopaminergiques. »

Avis de la Commission de la transparence du 14 février 2001 (procédure de réévaluation du SMR, en association à la levodopa)

Rapport efficacité/effets indésirable moyen - Médicament de deuxième intention
SMR important

Avis de la Commission de la transparence du 15 mai 2002 (extension d'indication en monothérapie de 1^{ère} intention):

« Dans le traitement en monothérapie, CELANCE n'apporte pas d'ASMR (ASMR de niveau V) par rapport aux autres agonistes dopaminergiques indiqués en première intention en monothérapie. »

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2005)

N	: SYSTEME NERVEUX
N04	: ANTIPARKINSONIENS
N04B	: DOPAMINERGIQUES
N04BC	: AGONISTES DOPAMINERGIQUES
N04BC02	: Pergolide

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

CELANCE est le seul agoniste dopaminergique indiqué en monothérapie ou en association après échec des autres agonistes.

- Agonistes dopaminergiques indiqués en monothérapie ou en association avec la lévodopa en première intention :

- bromocriptine 2,5 mg	: PARLODEL 2,5 mg comprimé et générique : BROMO-KIN 2,5 mg comprimé
------------------------	--

- bromocriptine 5mg et 10mg : PARLODEL 5 et 10 mg gélule et génériques : BROMO-KIN 5 et 10 mg, gélule
- lisuride : DOPERGINE, comprimé sécable (uniquement en association avec la lévodopa, précocement ou à un stade plus avancé de la maladie)
- piribédil : TRIVASTAL, comprimé enrobé (notamment dans les formes tremblantes)
- pramipexole : SIFROL, comprimé (JO du 8 juillet 2005)

- Autres agonistes dopaminergiques :

- apomorphine : APOKINON, solution injectable
- Traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie au cours de la maladie de Parkinson (phénomène on-off).*

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de la maladie de Parkinson.

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES/ REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Nouvelles données :

En monothérapie comme en association à la levodopa, aucune nouvelle étude d'efficacité du pergolide n'a été présentée, notamment dans la population des patients parkinsoniens «en cas d'échec» des autres traitements agonistes dopaminergiques.

4.2. Effets indésirables

Le traitement par pergolide est associé au risque de survenue d'effets indésirables graves :

- des cas de fibrose des séreuses (pleurale, péricardite, fibrose rétropéritonéale) ont été rapportés sous pergolide et constituent un effet indésirable commun aux dérivés de structure ergotée (modification du RCP en 1997).
- des cas de valvulopathies cardiaques ont été rapportés avec le pergolide (modification initiale du RCP en 2003 puis en décembre 2004). L'incidence de cet effet indésirable grave n'est pas connue. La prévalence d'une régurgitation valvulaire attribuable au pergolide a été estimée à 20% ou plus parmi les patients traités (RCP).

Certains facteurs de risque de survenue de fibrose et de valvulopathie cardiaque ont pu être mis en évidence : posologie quotidienne élevée et exposition prolongée.

Les accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés rarement [0,01% à 0,1%] sous pergolide (très rarement sous bromocriptine et peu fréquents sous ropinirole et pramipexole).

Les effets indésirables neuropsychiques (confusion, hallucinations, dyskinésies, psychoses) et digestifs (nausées, constipation) demeurent les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors d'un traitement par pergolide.

4.3. Conclusion

Le traitement par pergolide est lié au risque de survenue de valvulopathie cardiaque qui constitue un effet indésirable grave qui n'a pas été rapporté avec les autres agonistes dopaminergiques actuellement disponibles. La réévaluation européenne du rapport bénéfice risque du pergolide a conduit à modifier les conditions de prescription de la spécialité CELANCE : indication en cas d'échec des autres traitements agonistes dopaminergiques, mesures de suivi strictes lors de l'utilisation de cet agoniste dopaminergique, prescription initiale réservée aux neurologues.

Des données d'efficacité dans la population des patients définis comme étant « en échec » aux autres agonistes dopaminergiques n'ont pas été présentées.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Ces données de prescription sont relatives à l'ancienne indication du CELANCE (monothérapie ou association de première intention).

D'après une enquête THALES sur l'année 2004, CELANCE a été prescrit à des patients parkinsoniens en monothérapie dans environ $\frac{1}{4}$ des cas et dans $\frac{3}{4}$ des cas en association à la levodopa.

Pour 92% des patients, la posologie journalière moyenne a été inférieure à 3 mg.

Evolution des prescriptions depuis la commercialisation (en milliers) :

- cumul mobile annuel février 2002 = 43
- cumul mobile annuel février 2003 = 49
- cumul mobile annuel février 2004 = 61
- cumul mobile annuel février 2005 = 27

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

La maladie de Parkinson associe tremblements au repos, rigidité, akinésie ou bradykinésie 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.

Le rapport efficacité/effets indésirables de CELANCE est faible.

Il existe dans la classe thérapeutique des agonistes dopaminergiques indiquées en 1^{re} intention dans le traitement de la maladie de Parkinson. CELANCE est indiqué après échec de ces agonistes dopaminergiques.

En raison de la survenue d'effets indésirables graves, la population des patients parkinsoniens dans laquelle le pergolide est indiqué est très restreinte. Cette limitation a entraîné une diminution des alternatives de traitement de première intention. Les critères de

substitution d'un agoniste par CELANCE sont par ailleurs mal définis. Il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour CELANCE.

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

6.2. Amélioration du service médical rendu

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).

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans la prise en charge précoce de la maladie, l'âge de début et le degré de gêne fonctionnelle sont les deux facteurs qui guident les choix thérapeutiques :

- en l'absence de retentissement moteur, les traitements médicamenteux ne sont pas indispensables.
- lorsque la gêne est minime, on peut prescrire : un agoniste dopaminergique, la sélégiline ou un anticholinergique. Le choix dépend du symptôme prédominant et de l'âge ;
- en cas de retentissement fonctionnel, l'âge du patient conditionne le traitement :
 - chez le sujet jeune, il convient de privilégier les agonistes dopaminergiques le plus longtemps possible. La dose de L-dopa devra rester la plus faible possible.
 - 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 période initiale stable de quelques années sous dopathérapie, des complications motrices surviennent.

Parmi les complications motrices, les fluctuations motrices de fin de dose correspondent à un effet d'épuisement du traitement au cours de la journée. L'akinésie intervient en fin d'intervalle posologique de la lévodopa.

A un stade évolué de la maladie, chez des malades déjà traités avec fluctuations motrices, l'objectif du traitement vise à réduire ces fluctuations prévisibles, tout en évitant l'apparition de dyskinésies.

Après optimisation de la dopathérapie (fractionnement des doses, utilisation d'une forme à libération prolongée, choix des horaires de prise), l'association d'un autre antiparkinsonien à la lévodopa est envisagée : agoniste dopaminergique si le patient n'en prenait pas, inhibiteur de la COMT (entacapone), sélégiline.

Place du pergolide dans la stratégie thérapeutique :

CELANCE n'est indiqué que chez les patients parkinsoniens «en cas d'échec» des autres traitements agonistes dopaminergiques. Chez un patient parkinsonien, la non réponse à un agoniste dopaminergique est rare. Les effets indésirables des agonistes dopaminergiques, bien que présentant un profil commun, peuvent survenir de façon variable en fonction des patients. Plusieurs agonistes dopaminergiques sont cependant disponibles et la place du pergolide dans la stratégie thérapeutique apparaît très limitée. Les patients parkinsoniens bien équilibrés sous pergolide et bien suivis pourraient continuer à bénéficier de ce traitement.

Le traitement par CELANCE doit être associé :

- à la réalisation d'un bilan cardiovasculaire avec échographie avant toute instauration de traitement
- à une posologie quotidienne ne devant pas dépasser 5 mg
- à un suivi échocardiographique régulier au cours du traitement (6 à 12 mois)
- à une réévaluation régulière du bénéfice du traitement pour le patient

6.4. Population cible

La population des agonistes dopaminergiques a été estimée à partir des données et hypothèses suivantes :

- nombre estimé de patients ayant une maladie de Parkinson entre 110 000 et 145 000.
- traitement par levodopa chez 80 à 90% des parkinsoniens dont environ 30% en monothérapie.

Sur ces bases, la population cible des agonistes dopaminergiques serait comprise entre 84 000 et 105 000 patients.

CELANCE est indiqué en monothérapie ou en association lorsque les autres agonistes dopaminergiques ne peuvent être utilisés. Les données épidémiologiques permettant de définir et quantifier cette population sont très limitées.

Le taux « d'échec » aux agonistes dopaminergiques, en monothérapie ou en association à la levodopa est estimé, selon l'avis d'experts, entre 5 et 10%.

La nouvelle population de CELANCE serait ainsi comprise entre 4 000 et 8000 patients.

Pour information : la population de patients parkinsoniens traités par CELANCE en 2004, dans l'indication de première intention, a été, selon l'analyse du panel Thalès d'environ 14 000 patients.

6.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

6.5.1. Taux de remboursement : 35%