

AVIS DE LA COMMISSION

20 mars 2002

15 mai 2002

CELANCE 0,05mg, 0,25mg, 1mg comprimé sécable
Boîte de 30

Laboratoires LILLY France SA

pergolide

Liste I

Date de l'AMM (nationale) : 13 février 1995

Modifiée : 07/07/1997, 10/08/2000, 09/10/2001(extension d'indication)

Motif de la demande : extension d'indication

Traitement de la maladie de Parkinson : en première intention en monothérapie, pour différer la dopathérapie et ses complications motrices, en particulier les dyskinésies.

Secrétariat de la Commission : AFSSaPs – Unité Transparence

1 - CARACTERISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1 Principe actif : pergolide

1.2 Originalité : agoniste dopaminergique (récepteurs D1 et D2) dérivé de l'ergot de seigle.

1.3 Indication thérapeutique :

Traitement de la maladie de Parkinson

- en première intention 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 (cf. mode d'emploi et posologie).

1.4 Posologie et mode d'administration

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.

En monothérapie:

Le tableau suivant donne à titre indicatif les posologies les plus couramment utilisées.

	Comprimés à 0,05 mg		
	matin	midi	soir
jours 1	-	-	1
jours 2,3, 4	-	1	1
jours 5, 6, 7	1	1	2

jours 8, 9, 10	2	2	2
jours 11, 12, 13	2	3	3
jours 14, 15, 16, 17	4	4	4
Comprimés à 0,25 mg			
jours 18, 19, 20, 21	1	1	1
jours 22, 23, 24	2	1	1
jours 25, 26, 27	2	2	1
jours 28, 29, 30	2	2	2

A partir du 30^e jour: la dose journalière peut être augmentée au maximum de 0,25 mg deux fois par semaine jusqu'à l'obtention d'une dose thérapeutique optimale.

Au cours des essais cliniques avec le pergolide en monothérapie, la dose moyenne était de 2,1 mg/jour après 3 mois de traitement, et de 2,51 mg/jour après un an de traitement.

N.B : La posologie de CELANCE en association avec la L-DOPA est différente de la posologie de CELANCE prescrit en monothérapie . (Cf RCP)

2 - MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification ATC (2001) :

N : système nerveux
 04 : antiparkinsonien
 B : dopaminergique
 C : agonistes dopaminergiques
 02 : pergolide

2. 2 Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison :

- Agonistes dopaminergiques indiquées en monothérapie de première intention :

- bromocriptine 2,5 mg : PARLODEL 2,5mg comprimé et son générique
- bromocriptine 5mg et 10mg : PARLODEL 5 et 10 mg gélule et ses génériques.
- ropinirole : REQUIP, comprimé pelliculé
- piribédil : TRIVASTAL comprimé enrobé (formes tremblantes)

- Autres spécialités indiquées en monothérapie de première intention :
sélégiline 5 mg : DEPRENYL 5mg comprimé sécable et ses génériques

2.2.2 Evaluation concurrentielle

- le premier en nombre de journées de traitement:
ropinirole REQUIP
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
bromocriptine PARLODEL
- le dernier inscrit :
ropinirole REQUIP (JO 08 05 1997)

2. 3 Médicaments à même visée thérapeutique

- Médicaments indiqués dans le traitement de la maladie de PARKINSON.

3 - ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Essai multicentrique comparant en monothérapie pergolide (0,75 à 5mg/j) versus levodopa chez 294 patients atteints de maladie de Parkinson à un stade précoce et évaluant l'incidence et la sévérité des complications motrices à 1 an et 3 ans de traitement.

- Critères d'inclusion des patients :
 - .score de Hoehn et Yahr : stade 1 à 2,5 (échelle de gravité croissante de 0 à 5)
 - .score moteur partie III de l'échelle UPDRS* : 5 à 25, (échelle de gravité croissante de 0 à 56).
- *UPDRS : Unified Parkinson Disease Rating Scale

Une analyse intermédiaire a été réalisée après 1 an de traitement.

3.1 Efficacité

Patients traités en monothérapie :

* à 1 an :
117 (79,1%) patients sont traités par pergolide en monothérapie.
122 (83%) des patients traités par lévodopa en monothérapie .

** à 3 ans
77 (52%) patients sont traités par pergolide en monothérapie .
90 (62%) patients sont traités par lévodopa en monothérapie.

Evaluation de l'effet symptomatique (score moteur, partie III de l'UPDRS) :

	Lévodopa (n=146)	Pergolide (n= 148)	p
Score de base	15,9	15,1	
Score à 1an*	11	12,1	S
Score à 3 ans**	13,1 (- 2,8 points)	17,9 (+ 2,8 points)	S

A 3 ans, l'efficacité thérapeutique de la lévodopa, appréciée par le score moteur section III UPDRS, est supérieure à celle du pergolide.

3.2 Effets indésirables

Evaluation des complications motrices (score IVa + IVb UPDRS) à 3 ans **

	Lévodopa (n = 146)	Pergolide (n =148)	p
Nombre de patients ayant des complications motrices (score IVa + IVb)	64 (43,8%)	45 (30,4%)	NS

A 3 ans, la sévérité des complications motrices (score IVa et IVb) est plus faible dans le groupe pergolide que dans le groupe lévodopa.

Evaluation des dyskinésies (score IVa UPDRS) à 3 ans ** :

	Lévodopa (n = 146)	Pergolide (n =148)	p
Incidence des dyskinésies	31 (21%)	11 (7,5%)	S
Nombre de patients ayant des dyskinésies (score IVa)	48 (33%)	24 (16%)	S

Autres effets indésirables (pergolide versus lévodopa) :

- nausées/vomissements (40,5% versus 20,5%),
- anorexie (7,4% versus 2,1%),
- hallucinations (3,4% versus aucune),
- hypotension orthostatique (8,1% versus 2,7%).

Sorties d'essai :

- 71/148 (48%) dans le groupe pergolide dont 26 (18%) pour effets indésirables
- 56/146 (38%) dans le groupe lévodopa dont 14 (9,6%) pour effets indésirables.

4 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

La maladie de Parkinson se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est moyen.

En monothérapie, cette spécialité est un traitement symptomatique de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau de Service Médical Rendu est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

Dans l'extension d'indication : « Traitement de la maladie de Parkinson en première intention en monothérapie, pour différer la dopathérapie et ses complications motrices, en particulier les dyskinésies », CELANCE n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux autres agonistes dopaminergiques indiqués en première intention en monothérapie.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

- Extrait de la conférence de consensus sur la maladie de Parkinson (mars 2000) :

« Les recommandations actuelles (grade A et B) reposent sur des études de niveau de preuve fort. L'âge de début et l'importance de la gêne fonctionnelle sont les 2 facteurs qui guident les choix thérapeutiques. Lorsqu'il existe un retentissement fonctionnel, l'âge du patient conditionne le traitement :

- chez les sujets jeunes, 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 utilisée doit rester la plus faible possible,
- chez les sujets âgés, la L-dopa peut être utilisée en première intention ; l'apparition d'un déclin cognitif doit conduire à utiliser les doses minimales efficaces.»

- Des épisodes d'accès de sommeil diurne d'apparition soudaine ont été rapportés chez des patients parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques. Des précautions d'emploi pour toute activité potentiellement dangereuse doivent être prises en compte lors de la mise sous traitement.

4.4 Population cible

4.4.1 En tant que traitement de première intention en monothérapie pour différer la dopathérapie, CELANCE vise une population estimée à partir des hypothèses suivantes :

- une incidence de la maladie de 0.02% dans la population générale, soit 10 000 nouveaux patients par an
- parmi eux, 60% à 70% ont moins de 65 ans lors du début de la maladie
- une durée moyenne de traitement par CELANCE d'environ 3 ans, avant la mise sous dopathérapie

Sur ces bases, la population cible de CELANCE dans cette indication serait de l'ordre de 6 500 nouveaux cas par an, et pourrait atteindre à terme une population de 20 000 personnes.

4.4.2 En tant que traitement associé à la lévodopa lors de la survenue de complications motrices,

CELANCE vise une population estimée à partir des hypothèses suivantes :

- une prévalence de la maladie de Parkinson d'environ 110 000 patients en France
- parmi eux, 80% à 90% bénéficient actuellement d'un traitement par lévodopa
- un pourcentage d'environ 50% de la totalité des patients traités par lévodopa présenteraient des complications motrices.

Sur ces bases, la population cible de CELANCE dans cette indication serait comprise entre 44 000 et 50 000 patients.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

4.5.1 Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%