

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 octobre 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par avis de renouvellement à compter du 8 mai 2000 (JO du 31/03/2001)

REQUIP 0,25 mg, comprimé pelliculé

341 383-7 : 21 comprimés sous plaquettes thermoformées PVC aluminium-ACLAR

REQUIP 0,25 mg, comprimé pelliculé

341 386-6 : 126 comprimés sous plaquettes thermoformées PVC aluminium-ACLAR

REQUIP 0,50 mg, comprimé pelliculé

341 388-9 : 21 comprimés sous plaquettes thermoformées PVC aluminium-ACLAR

REQUIP 1 mg, comprimé pelliculé

341 390-3 : 21 comprimés sous plaquettes thermoformées PVC aluminium-ACLAR

REQUIP 2 mg, comprimé pelliculé

341 393-2 : 21 comprimés sous plaquettes thermoformées PVC aluminium-ACLAR

REQUIP 5 mg, comprimé pelliculé

341 395-5 : 21 comprimés sous plaquettes thermoformées PVC aluminium-ACLAR

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

ropinirole (chlorhydrate de)

Liste I

Date de l'AMM : 08/07/1996

Date des rectificatifs d' AMM :

- 01/08/2002 (actualisation des mises en garde liées à la somnolence et aux accès de sommeil d'apparition soudaine)
- 17/06/2004 (actualisation de la rubrique effets indésirables)

Motifs de la demande :

- Information de la commission sur le rectificatif d'AMM du 17 juin 2004
- Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux avec réévaluation de l'ASMR de la spécialité

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1. Principe actif

ropinirole (chlorhydrate de)

1.2. Indications

Maladie de Parkinson dans les conditions suivantes :

- Traitement de première intention en monothérapie pour différer la mise à la dopathérapie,
- Association à la lévodopa en cours d'évolution de la maladie lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant, et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique (fluctuations de type "fin de dose" ou effets "on-off").

1.3. Posologie

La posologie doit être adaptée individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Le ropinirole doit être administré en trois prises, de préférence au cours des repas pour améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Début du traitement

La dose initiale recommandée est de 0,25 mg, 3 fois par jour pendant la première semaine. La dose est ensuite augmentée de 0,25 mg par prise, 3 fois par jour selon le schéma suivant :

	Semaine			
	1	2	3	4
Dose par prise (mg)	0,25	0,5	0,75	1
Dose quotidienne totale (mg)	0,75	1,5	2,25	3

Poursuite du traitement

Après la phase d'instauration, la dose peut être augmentée chaque semaine de 0,5 à 1 mg par prise, 3 fois par jour (soit 1,5 à 3 mg/jour).

Une réponse thérapeutique peut être obtenue pour des doses allant de 3 à 9 mg/jour. Si les symptômes ne sont pas ou plus suffisamment contrôlés, la dose de ropinirole peut être progressivement augmentée jusqu'à 24 mg par jour. Des doses quotidiennes supérieures à 24 mg n'ont pas été étudiées.

Lorsque le ropinirole est administré en association à la lévodopa, la dose de lévodopa peut être progressivement réduite d'environ 20 %.

Lorsque le ropinirole est utilisé en remplacement d'un autre agoniste dopaminergique, ce dernier doit être arrêté selon les recommandations qui s'y rattachent avant de commencer le traitement par le ropinirole.

Comme pour les autres agonistes dopaminergiques, si l'arrêt du traitement par le ropinirole est nécessaire, il doit se faire progressivement en réduisant le nombre de prises quotidiennes sur une période d'une semaine.

Sujets âgés

Une diminution de la clairance du ropinirole étant observée après 65 ans, les augmentations de dose seront plus progressives, modulées en fonction de la réponse symptomatique.

Insuffisants rénaux

Chez les patients parkinsoniens ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie, aucune modification de la clairance du ropinirole n'ayant été observée chez ces patients.

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

AVIS de la Commission de la Transparence du 20 novembre 1996 (inscription)

REQUIP a une efficacité comparable à celle de la L-dopa.

Par rapport à la bromocriptine, le ropinirole apporte une amélioration du service médical rendu modeste (niveau III) en terme d'efficacité.

AVIS de la Commission de la Transparence du 16 février 2000 (renouvellement d'inscription)

En l'état des données et dans l'attente des résultats de la réévaluation par l'EMA de l'ensemble des agonistes dopaminergiques indiqués dans la maladie de Parkinson, REQUIP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la bromocriptine.

AVIS de la Commission de la Transparence du 14 février 2001 (procédure de réévaluation du SMR)

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est moyen.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important

3 MÉDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2005)

N : SYSTÈME NERVEUX
N04 : ANTIPARKINSONIENS
N04B : DOPAMINERGIQUES
N04BC : AGONISTES DOPAMINERGIQUES
N04BC04 : Ropinirole

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Agonistes dopaminergiques indiqués en monothérapie ou en association avec la lévodopa :

- bromocriptine

PARLODEL 2,5 mg comprimé et générique (BROMO-KIN 2,5 mg comprimé)

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
La spécialité n'est pas inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ni sur la liste des spécialités agréées aux collectivités au 8 juin 2005.

Agonistes dopaminergiques indiqués en seconde intention :

- pergolide
CELANCE, comprimé sécable
Modification du RCP le 14/12/2004 : si un traitement par agoniste dopaminergique est envisagé, en monothérapie ou en association à la levodopa pour traiter les signes et symptômes de la maladie de Parkinson, le pergolide est indiqué en cas d'échec des autres traitements 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).

Évaluation concurrentielle

- le premier en nombre de journées de traitement :
REQUIP
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
BROMO-KIN
- le dernier inscrit :
CELANCE (extension d'indication en monothérapie - JO 21.05.03)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

4 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES/RÉACTUALISATION DES DONNÉES DISPONIBLES DEPUIS LE PRÉCÉDENT AVIS

4.1. Données d'efficacité

a. Monothérapie

L'étude KORCZYN¹ randomisée, double-aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance du ropinirol à celles de la bromocriptine sur une période de 3 ans chez des patients parkinsoniens au stade I à III de la classification de Hoehn et Yahr. 335 patients ont été randomisés : ropinirole (n=168), bromocriptine (n=167). Un traitement concomitant par sélégiline et un recours à la dopathérapie étaient autorisés.

¹ Korczyn AD, Brunt ER, Larsen JP, et al. A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease. Neurology 1999;53:364-370.

L'analyse intermédiaire des données à 6 mois a montré un pourcentage de patients répondeurs, définis comme ayant une réduction d'au moins 30% du score moteur (UPDRS partie III), supérieur dans le groupe ropinirole (34%, n=37/109) par rapport au groupe bromocriptine (20%, n=20/101) dans la strate des patients non traités par la sélégiline.

A trois ans, 66/168 (40%) des patients sous ropinirole et 55/167 (33%) des patients sous bromocriptine ont arrêté prématurément le traitement.

L'analyse d'efficacité a été effectuée dans la population des patients ayant complété l'étude : ropinirole (n=102), bromocriptine (n=112). La posologie moyenne chez ces patients a été de 12 mg/j sous ropinirole et de 24 mg/j sous bromocriptine. Parmi ces patients, 34% des patients du groupe ropinirole et 42% des patients du groupe bromocriptine sont restés sous monothérapie.

L'augmentation moyenne des scores correspondant aux "activités de la vie quotidienne" (UPDRS partie II, score de 0 à 52) observée sous ropinirole a été supérieure à celle observée sous bromocriptine (7,28 versus 5,83).

Le pourcentage de dyskinésies (7,7% sous ropinirole versus 7,2% sous bromocriptine), le pourcentage de patients répondeurs sur le score moteur UPDRS (53% vs 42%), le pourcentage de patients ayant recouru à la dopathérapie (36% vs 42%) n'ont pas différé entre les deux groupes de traitement.

L'étude Whone² randomisée, double-aveugle a comparé l'évolution de la fonction dopaminergique observée sous ropinirole par rapport à celle observée sous lévodopa chez des patients ayant une maladie de Parkinson à un stade précoce.

Le critère principal, critère intermédiaire, était l'évolution de la fonction dopaminergique au niveau des neurones du putamen évaluée par neuro-imagerie à l'aide de dopa fluoromarkée chez des patients traités pendant 2 ans par ropinirole ou levodopa.

186 patients ont été randomisés.

Les données de 162 patients ont été analysées : ropinirole (n=87 patients), L-dopa (n=75 patients). 64 patients sous ropinirole et 55 patients sous L-dopa ont complété l'étude.

La diminution de la capture de la dopafluoromarkée observée à 2 ans sous ropinirole (n=68) a été inférieure à celle observée sous L-dopa (n=59). La moyenne des scores moteurs UPDRS a augmenté sous L-dopa (0,70) et a diminué sous ropinirole (-5,64).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été : les nausées (43,7% des patients sous ropinirole versus 21,3% sous lévodopa) et la somnolence (37,9% des patients sous ropinirole versus 9,3% des patients sous lévodopa). L'incidence des dyskinésies a été inférieure dans le groupe ropinirole (3,4%) par rapport au groupe lévodopa (26,7%).

b. Adjuvant à la lévodopa

L'étude Brunt³, randomisée, double aveugle, a comparé la tolérance du ropinirole à celle de la bromocriptine en fonction de la dose de lévodopa que recevaient les patients parkinsoniens de stade II à IV de la classification de Hoehn et Yahr.

- groupe A (n=206) : faibles doses de lévodopa
- groupe B (n= 139) : fortes doses de lévodopa
- groupe C (n= 210) : contrôle non optimal sous un traitement associant la lévodopa et un agoniste dopaminergique.

² Whone AL et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa : the Real PET Study. *Annals of Neurology* 2003;54(1):93-101.

³ Brunt ER, Brooks DJ, Korczyn AD, Montastruc JL, Stochi F. A six-month multicentre, double-blind, bromocriptine-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-dopa. *J Neural Transm* 2002;109:489-502.

L'analyse a porté sur 555 patients : ropinirol (n=367), bromocriptine (n=188).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été :

- groupe A: nausées (30,5% sous ropinirole versus 16% sous bromocriptine), vertiges (15,3% vs 18,7%), insomnie (13,7% vs 12%) et dyskinésies (12,2% vs 9,3%),
- groupe B: dyskinésies (31,8% vs 25,5%), nausées (26,1% vs 9,8%) et parkinsonisme aggravé (17% vs 13,7%),
- groupe C: dyskinésies (23% vs 21%), nausées (12,8% vs 6,5%) et hallucinations (11,5% vs 1,6%).

L'efficacité a été évaluée à l'aide des pourcentages de répondeurs. La définition du répondeur différait en fonction du groupe de répartition des patients mais tous les répondeurs avaient une réduction d'au moins 20% de la dose quotidienne de lévodopa :

- groupe A: diminution d'au moins 20% du score moteur UPDRS,
- groupe B : diminution d'au moins 20% du temps "off",
- groupe C : amélioration du score d'amélioration de la CGI.

Les pourcentages de répondeurs ont été :

- dans le groupe A: 20,2% sous ropinirol versus 15,3% sous bromocriptine,
- dans le groupe B : 9,1% sous ropinirol versus 0% sous bromocriptine ($p < 0,05$),
- dans le groupe C : 18,1% sous ropinirol versus 14,5% sous bromocriptine.

L'étude Im⁴ ouverte, randomisée, a évalué l'efficacité du ropinirole par rapport à la bromocriptine sur une période de 4 mois chez des patients parkinsoniens (stade II à IV) traités par lévodopa ou une association lévodopa/agoniste dopaminergique et ayant des complications motrices.

Soixante-seize patients coréens ont été randomisés.

Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de patients répondeurs définis comme ayant une réduction d'au moins 20% de la dose de lévodopa après 4 mois de traitement.

Les critères secondaires ont été les pourcentages de patients ayant :

- une diminution d'au moins 20% du score moteur UPDRS,
- une réduction d'au moins 20% du temps "off",
- une amélioration du score CGI.

Onze patients ont arrêté le traitement. Environ 30% des patients étaient antérieurement traités par l'association lévodopa/agoniste dopaminergique.

Après 4 mois de traitement, les posologies moyennes ont été de 7,9 mg/j sous ropinirole et de 15,4 mg/j sous bromocriptine.

Une réduction d'au moins 20% de la dose de lévodopa a été observée chez 54,1% des patients du groupe ropinirole et chez 28,2% des patients du groupe bromocriptine (OR 2,995; IC 1,15-7,75)

70% des patients du groupe ropinirole ont eu un score moteur UPDRS réduit d'au moins 20% versus 63,3% dans le groupe traité par bromocriptine (ns).

81% des patients sous ropinirole versus 52,4 % des patients sous bromocriptine ont eu un temps "off" réduit d'au moins 20% (ns). La réduction moyenne du temps "off" a été de 1,65 heures sous ropinirole et de 0,69 heure sous bromocriptine (ns).

Il n'a pas été montré de différence sur le score CGI total entre les 2 groupes.

Environ 60% des patients ont rapporté un événement indésirable dans chacun des groupes.

⁴ Im JH et al. Ropinirole as an adjunct to levodopa in the treatment of Parkinson's disease : a 16-week bromocriptine controlled study. J. Neurol 2003 ; 250(1) :90-96.

Les sensations de vertiges ont été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (26% patients sous bromocriptine, 30% des patients sous groupe ropinirole)
Des dyskinésies ont été rapportées par 21,6% des patients du groupe ropinirole et 10,6% des patients du groupe bromocriptine. Les nausées et vomissements ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par bromocriptine (17,8%) que chez les patients traités par ropinirole (8,1%).

La méta-analyse Cochrane⁵ de trois études (*Im, Muramaya 96, Brunt*) réalisées chez des patients parkinsoniens ayant des complications motrices indique que le ropinirole et la bromocriptine ont des effets similaires sur la réduction des périodes "off" et la réduction des doses de lévodopa, sans augmentation de fréquence des effets indésirables, dyskinésies comprises.

4.2. Données de pharmacovigilance

A l'issue de l'évaluation réalisée sur la survenue de somnolence et d'accès de sommeil diurne d'apparition soudaine initiée par l'EMA en février 2000, des modifications de libellés des Résumés des caractéristiques des agonistes dopaminergiques ont été réalisées en accord avec les recommandations européennes. Des somnolences diurnes excessives et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été mentionnés dans le Résumé des caractéristiques de l'ensemble des agonistes dopaminergiques. Ces effets indésirables ont été considérés peu fréquents [0,1 à 1%] sous ropinirole et très rares [< à 0,01%] sous bromocriptine.

4.3. Conclusion

Deux études nouvelles ont été présentées :

L'étude Whone de neuro-imagerie a comparé en monothérapie le ropinirole à la lévodopa chez des patients à un stade précoce de la maladie de Parkinson. Cette étude ne permet pas de conclure en termes d'efficacité clinique.

L'étude Im a comparé ropinirole et bromocriptine chez des patients parkinsoniens à un stade avancé de la maladie, traités par lévodopa. Une réduction d'au moins 20% de la dose de lévodopa a été observée chez 54% des patients du groupe ropinirole et 28% des patients du groupe bromocriptine. Des dyskinésies ont été rapportées par 21,6% des patients du groupe ropinirole et 10,6% des patients du groupe bromocriptine. Les faiblesses méthodologiques de cette étude limitent la portée de ces résultats.

Les somnolences diurnes excessives et les accès de sommeil d'apparition soudaine, mentionnés dans le RCP de tous les agonistes dopaminergiques ont été considérés comme étant peu fréquents avec le ropinirole, très rares avec la bromocriptine.

5 DONNÉES SUR L'UTILISATION DU MÉDICAMENT

Les données sur l'utilisation de REQUIP sont issues des panels de prescription.

⁵ Clarke CE, Deane KHO. Ropinirole versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.

D'après ces données, il apparaît que REQUIP est principalement prescrit en association à la lévodopa (71% des cas). La posologie moyenne observée est de 5 mg/j en monothérapie et de 7,5 mg/j en association.

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 REQUIP est moyen.

Il existe des alternatives médicamenteuses dans la classe thérapeutique des agonistes dopaminergiques.

Le service médical rendu par le ropinirole, en monothérapie ou en association avec la lévodopa est important.

6.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le cadre de la réévaluation de REQUIP, la Commission prend acte des données de tolérance concernant les accès de sommeil d'apparition soudaine et considère que REQUIP apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV dans la prise en charge des patients parkinsoniens traités en monothérapie.

La Commission considère que REQUIP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients parkinsoniens traités par lévodopa.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique⁶

A la phase initiale 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. Les raisons de l'abstention thérapeutique doivent être données au patient ;
- lorsque la gêne est minime, peuvent être prescrits : un agoniste dopaminergique, la sélégiline ou un anticholinergique. Le choix dépend du symptôme prédominant et de l'âge ;
- lorsqu'il existe un 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.

⁶ La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques.
Conférence de consensus - 3 mars 2000

Après une période de "lune de miel" plus ou moins longue, la maladie de Parkinson idiopathique voit sa présentation se modifier et s'aggraver du fait de la survenue de troubles moteurs qui sont dopa-induits (fluctuations motrices et dyskinésies), et de signes propres à la maladie (dysautonomiques, psycho-comportementaux et cognitifs) le plus souvent dopa-résistants.

A la phase évoluée de la maladie

Il convient d'optimiser la dopathérapie (fractionnement de la dose quotidienne, adaptation des horaires de prise, prescription de formes galéniques différentes).

On peut aussi adjoindre à la L-Dopa d'autres traitements : agonistes dopaminergiques, apomorphine sous-cutanée, entacapone, amantadine. [...]

[...] Dans l'ensemble, **les agonistes dopaminergiques** ont une efficacité habituellement moins prononcée et moins durable que celle de la L-Dopa, mais toutes les études réalisées soulignent une moindre incidence d'effets moteurs indésirables, qu'ils soient utilisés en monothérapie ou en association à la L-Dopa.

Ils partagent les mêmes effets secondaires, digestifs, habituellement réversibles sous dompéridone, et psychiatriques (confusion, hallucinations, délire, insomnie, etc.) qui les font déconseiller chez les parkinsoniens âgés.

Ils peuvent parfois, à faible dose, avoir un effet paradoxal d'aggravation de la symptomatologie parkinsonienne. Pourtant, ils doivent être instaurés de façon progressive pour en améliorer la tolérance.

Ils diffèrent entre eux : par leur structure, dérivés de l'ergot de seigle (bromocriptine, lisuride, cabergoline) et non dérivés (ropinirole et pramipexole) ; par leur affinité plus ou moins spécifique pour un ou plusieurs types de récepteurs dopaminergiques ; par leur pharmacocinétique.

Actuellement, les études ne montrent pas avec un niveau de preuve suffisant la supériorité d'efficacité de l'un par rapport aux autres, même si une étude montre une légère supériorité du ropinirole sur la bromocriptine.

6.4. Population cible

REQUIP 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 complications motrices.

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.

La population cible de REQUIP peut être estimée entre 84 000 et 105 000 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.