

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**AVIS DE LA COMMISSION**

Réunion n° 8 du 6 novembre 1996

Réunion n° 9 du 20 novembre 1996

REQUIP 0,25 mg, comprimés pelliculés (B/21 B/126) REQUIP 0,50 mg - 1 mg - 2 mg - 5 mg, comprimés pelliculés (B/21)

Lab. SMITHKLINE BEECHAM

ropinirole

Liste I

Date de l'AMM nationale: 8 juillet 1996

Caractéristiques de la demande : inscription sécurité sociale collectivités.

I. - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE*****Principe actif***

Il s'agit du ropinirole, agoniste de la dopamine

Originalité

Le ropinirole est un nouveau principe actif, original par sa structure chimique, " non ergoline " appartenant à la série des agonistes dopaminergiques.

Propriétés pharmacodynamiques

Le ropinirole, par stimulation des récepteurs striataux dopaminergiques pallie la déplétion en dopamine qui caractérise la maladie de Parkinson.

Indications thérapeutiques

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 " onoff ")

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 gastrointestinale.

Début du traitement

La dose initiale recommandée est de 0,25 mg, 3 fois par jour. La dose peut être augmentée chaque semaine de 0,5 à 1 mg par prise, 3 fois par jour (soit 1,5 à 3mg/jour).

	1° SEMAINE	2° SEMAINE	3° SEMAINE	4° SEMAINE
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 9mg/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, s'il est nécessaire l'arrêt du traitement par le ropinirole doit se faire progressivement en réduisant le nombre de prises quotidiennes sur une période d'une semaine.

- 82 -

Sujets âgés

Une diminution de la clairance du ropinirole étant observée après 65 ans, les augmentations de dose seront 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.

II. - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC: peut être rattaché à OIN04B

N : Système nerveux

04 : Antiparkinsonien

B : Dopaminergiques

Classement dans la nomenclature ACP: N C14 P2 3

N : Système nerveux central

C14 : Parkinson

P2 : Antiparkinsoniens dopaminergiques

P2 3 : Agonistes dopaminergiques

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre

des classements effectués ci-dessus

Ce sont les médicaments dopaminergiques à base de lévodopa seule ou associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase, les IMAO B, l'amantadine, les agonistes dopaminergiques.

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus

PARLODEL (bromocriptine).

DOPERGINE (lisuride), qui n'a pas d'indication dans le traitement en monothérapie.

III. - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

L'efficacité du ropinirole versus placebo a été démontrée dans plusieurs essais cliniques.

Dans les essais ayant inclus des patients atteints de maladie de Parkinson peu évoluée, le ropinirole a été comparé à la bromocriptine. En absence de sélégiline (Déprényl) le ropinirole s'est révélé supérieur à la bromocriptine. Cette différence disparaît lorsque les malades reçoivent de la sélégiline.

Dans les études comparatives avec la L.Dopa l'efficacité des 2 produits s'est révélée comparable.

Dans la maladie de Parkinson à un stade plus avancé, le ropinirole a été étudié en complément de la L.Dopa, versus la bromocriptine (associée à la L. Dopa).

Les résultats sont en faveur d'une réduction de 20 % des périodes de blocage (période " off ") et d'une réduction des posologies de lévodopa.

En terme de tolérance, les effets observés sont du même ordre que ceux de la classe: somnolence, syndrome confusionnel.

Service médical rendu

La maladie de Parkinson se caractérise par une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques nigro-striés.

La symptomatologie clinique associe une akinésie, un tremblement de repos et une hypertonie plastique.

Cette maladie grave et invalidante nécessite un traitement permanent.

REQUIP a fait la preuve de son efficacité en monothérapie ainsi qu'en association avec la dopathérapie.

Les alternatives thérapeutiques sont relativement peu nombreuses.

La place du ropinirole dans la stratégie de traitement de la maladie de Parkinson est notable.

Amélioration du service médical rendu

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.

Stratégie thérapeutique recommandée

REQUIP représente un traitement initial possible en alternative à la L. Dopa.

En association à la L.Dopa, REQUIP permet de réduire la période " off " . A noter que chez le sujet âgé il est inutile de poursuivre cette association thérapeutique.

Bien que l'efficacité soit légèrement supérieure à la bromocriptine, REQUIP représente également une alternative à la bromocriptine.

Il y aurait en France environ 110 à 120000 sujets atteints de maladie de Parkinson (1,4 % des sujets de plus de 65 ans).

- 83 -

Recommandations de la Commission de la transparence

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursés 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.

Taux de remboursement: 65 %

Conditionnement

Les conditionnements présentés correspondent à la période d'adaptation posologique. La Commission souhaiterait des conditionnements supplémentaires pour les dosages à 1 mg, 2 mg, 5 mg (B/28 ou 30 et/ou leurs multiples) permettant d'assurer un mois de traitement.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

21 janvier 1998

Examen des observations des laboratoires SMITHKLINE BEECHAM relatives à l'avis de la Commission de la transparence émis le 20 novembre 1996 au sujet de la spécialité suivante (inscrite sur la liste des spécialités remboursables en mai 1997)

- REQUIP 0,25 mg, comprimés pelliculés (B/21 B/126) ;

- REQUIP 0,50 mg - 1 mg - 2 mg - 5 mg, comprimés pelliculés (B/21).

L'avis de la Commission est modifié comme suit Dans Posologie

Lire :

Début du traitement :

- REQUIP 0,50 mg - 1 mg - 2 mg - 5 mg.

La dose initiale recommandée est de 0,25 mg, 3 fois par jour.

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).

- REQUIP 0,25 mg. La dose initiale recommandée est de 0,25 mg, 3 fois par jour pendant la première semaine.

La dose peut être augmentée chaque semaine de 0,25 mg par prise, 3 fois par jour.

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