



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 mars 2009

REQUIP LP 2 mg comprimé à libération prolongée

Boîte de 21 comprimés (CIP : 379 214-8)

Boîte de 28 comprimés (CIP : 379 215-4)

Boîte de 84 comprimés (CIP : 379 217-7)

REQUIP LP 4 mg comprimé à libération prolongée

Boîte de 28 comprimés (CIP : 379 221-4)

Boîte de 84 comprimés (CIP : 379 222-0)

REQUIP LP 8 mg comprimé à libération prolongée

Boîte de 28 comprimés (CIP : 379 223-7)

Boîte de 84 comprimés (CIP : 379 224-3)

Laboratoire GlaxoSmithKline

Ropinirole (chlorhydrate de)

Liste I

Code ATC : N04BC04

Date de l'AMM : 28 mars 2007

Motif de la demande : réévaluation de l'ASMR suite au dépôt de nouvelles données cliniques

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ropinirole (chlorhydrate de)

1.2. Indication(s)

« 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.

Les comprimés à libération prolongée de REQUIP LP doivent être pris une fois par jour et à la même heure chaque jour. Les comprimés à libération prolongée peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Les comprimés à libération prolongée de REQUIP LP doivent être avalés en entier. Les comprimés ne doivent pas être mâchés, écrasés ou divisés.

Initiation du traitement

La dose initiale de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée est de 2 mg/jour en une seule prise pendant la première semaine. La dose sera ensuite augmentée à 4 mg une fois par jour à partir de la seconde semaine de traitement. Une réponse thérapeutique peut être observée dès 4 mg par jour de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée.

Poursuite du traitement

Les patients devront être maintenus à la dose la plus faible de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée permettant d'obtenir un contrôle des symptômes.

Si ce contrôle n'est pas suffisant ou maintenu à 4 mg une fois par jour, la dose journalière de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée peut être augmentée par palier de 2 mg par semaine (ou sur une durée plus longue), jusqu'à atteindre une dose quotidienne de 8 mg en une seule prise par jour de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée.

Si ce contrôle des symptômes n'est toujours pas suffisant ou maintenu à 8 mg une fois par jour de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée, la dose journalière de REQUIP LP peut être augmentée par paliers de 2 mg ou 4 mg toutes les deux semaines ou plus. La dose maximale quotidienne de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée est de 24mg/jour.

Il est recommandé de prescrire aux patients le nombre minimum de comprimés à libération prolongée nécessaires pour atteindre la dose optimale en utilisant les plus forts dosages de REQUIP comprimé à libération prolongé.

Si ce traitement est interrompu pendant un jour ou plus d'un jour, il devra être envisagé de réinstaurer le traitement selon le schéma d'initiation du traitement ci-dessus.

Lorsque le REQUIP LP comprimé à libération prolongée est administré en association à la lévodopa, la dose de lévodopa peut être progressivement réduite en fonction de la réponse clinique. Dans les essais cliniques, la dose de lévodopa a été progressivement réduite d'environ 30% chez les patients recevant simultanément des comprimés à libération prolongée de REQUIP LP. A un stade avancé de la maladie de Parkinson, en association à la lévodopa, des dyskinésies peuvent apparaître lors de la phase d'initiation de traitement par REQUIP LP comprimé à libération prolongée. Dans ce cas, la dose de lévodopa peut être réduite.

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

Comme pour les autres agonistes dopaminergiques, il est nécessaire d'arrêter progressivement le traitement par le ropinirole en réduisant la dose quotidienne sur une période d'une semaine.

Substitution de REQUIP comprimé à libération immédiate par REQUIP LP comprimé à libération prolongé

REQUIP comprimé à libération immédiate peut être remplacé du jour au lendemain par REQUIP LP comprimé à libération prolongée. La dose de REQUIP LP comprimé à libération prolongée doit être choisie en fonction de la dose quotidienne de REQUIP comprimé à libération immédiate que le patient prenait selon le tableau d'équivalence de dose suivant :

Dose quotidienne totale (mg) de REQUIP, comprimé à libération immédiate	Dose quotidienne totale (mg) de REQUIP LP, comprimé à libération prolongée
0,75 - 2,25	2
3 - 4,5	4
6	6
7,5 - 9	8
12	12
15 - 18	16
21	20
24	24

Après substitution par REQUIP LP, la dose peut être ajustée en fonction de la réponse thérapeutique (voir « initiation du traitement » et « poursuite du traitement » ci-dessus).

Sujets âgés

Une diminution de la clairance du ropinirole étant observée après 65 ans, les augmentations de dose devraient être plus progressives et adaptées en fonction de la réponse symptomatique. Pour les sujets très âgés, une augmentation plus lente de la dose peut être envisagée durant l'instauration du traitement.

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 dans cette population.

Enfants et adolescents

En raison de l'absence de données de sécurité et d'efficacité, REQUIP LP n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. »

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

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

- Dérivés de l'ergot :
- bromocriptine
 - PARLODEL 2,5 mg comprimé et générique (BROMO-KIN 2,5 mg comprimé)
 - PARLODEL 5 mg et 10 mg gélule et génériques (BROMO-KIN 5 mg et 10 mg, gélule)
 - lisuride
 - DOPERGINE 0,2 mg et 0,5 mg, comprimé sécable
- Non dérivés de l'ergot :
- pibédil
 - TRIVASTAL 20 mg et TRIVASTAL LP 50 mg, comprimé enrobé
 - pramipexole
 - SIFROL 0,18 mg et 0,7 mg, comprimé
 - ropinirole
 - REQUIP 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 5 mg, comprimé pelliculé

Agonistes dopaminergiques indiqués en seconde intention en association ou non à la dopathérapie:

- pergolide
 - CELANCE 0,05 mg, 0,25 mg et 1 mg, comprimé sécable

- apomorphine
APOKINON, solution injectable

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Deux études (PREPARED et SK & F-101468/228) de phase III, randomisées, contrôlées et réalisées en double aveugle sont fournies par le laboratoire.

Etude PREPARED

L'étude PREPARED a eu pour objectif de comparer la supériorité en termes d'efficacité du ropinirole LP au ropinirole à libération immédiate (LI) en association à la L-dopa, chez les patients à un stade avancé de la maladie de Parkinson et dont les symptômes ne sont pas contrôlés de façon optimale par la L-dopa (akinésie de fin de dose, fluctuations « on/off »). La dose était progressivement augmentée, pendant les quatre premières semaines, puis ajustée jusqu'à la dose maximale de 24 mg/jour si besoin, selon le jugement de l'investigateur.

L'étude a comporté trois périodes :

- une période de référence de deux semaines durant laquelle les sujets recevaient une posologie stable de L-dopa ;
- une période de 24 semaines durant laquelle les sujets recevaient ropinirole LP ou ropinirole LI. La dose était progressivement augmentée pendant les 4 premières semaines, jusqu'à la dose maximale de 24 mg/jour puis ajustée selon le jugement de l'investigateur. La posologie de L-dopa pouvait être réduite, mais toujours accompagnée par une augmentation de celle de ropinirole. Enfin, au cours de la dernière semaine de cette période, les doses de ropinirole étaient réduites.
- et une période de suivi de deux semaines (L-dopa seule).

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- maladie de Parkinson idiopathique (diagnostic selon les critères modifiés de Hoehn et Yahr Stades II-IV) insuffisamment contrôlée par la L-dopa ; c'est-à-dire akinésie de fin de dose et des fluctuations « on/off » ;
- dose stable de L-dopa depuis au moins 4 semaines avant la période de référence ;
- au moins 3 heures de temps « off » à l'éveil dans le carnet patient rempli quotidiennement pendant la période de référence.

Le critère principal de jugement a été la proportion de patients ayant une réduction $\geq 20\%$ par rapport à l'état initial du temps d'éveil en phase « off » à la semaine 24 et maintenue lors des deux dernières visites consécutives (défini comme « une réduction maintenue du temps « off » »).

Les principaux critères secondaires d'évaluation ont été :

- La variation par rapport à la période de référence du temps « off » en pourcentage et valeur absolue ;

- La proportion de patients ayant été cotés « très améliorés » ou « extrêmement améliorés » à la CGI-I ;
- La variation par rapport à la période de référence du score (total ou partiel) sur les échelles : UPDRS, EQ5, PDSS, AIMS, PD-NMS, ADL ;
- Le pourcentage de patients pour lesquels une ré-introduction de L-dopa s'est avérée nécessaire ;
- La variation de la posologie de L-dopa par rapport à la période de référence.

Sur un calcul du nombre de sujets nécessaires de 430, 350 patients ont été inclus. Sur la base d'études antérieures ayant évalué le ropinirole LI, il a été estimé que 344 sujets (172 par groupe) étaient nécessaires pour mettre en évidence une différence de 17% entre le ropinirole LP et le ropinirole LI pour le pourcentage de sujets avec une réduction maintenue d'au moins 20% du temps « off » à S24 (LOCF).

Résultats :

Les caractéristiques des patients entre les deux groupes ont été comparables.

Critère principal : le pourcentage de patients traités par ropinirole LP ayant une réduction du temps « off » d'au moins 20% à la semaine 24 (analyse selon la technique last observation carried forward [LOCF]) a été de 64% *versus* 51% avec le ropinirole LI (p=0,009) (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : résultats du critère de jugement principal.

	N	% répondeurs	Probabilité de réponse ajustée	OR ajusté	IC 95%	p
Ropinirole LP	174	110/172 (64%)	0,657	1,82	(1,16 ; 2,86)	0,009
Ropinirole LI	169	85/168 (51%)	0,512			

Ces résultats obtenus dans la population en ITT (patients ayant reçu au moins une dose de traitement et une évaluation, soient 98% des patients) ont été confirmés par l'analyse en per protocole.

Critères secondaires : le ropinirole LP a été supérieur par rapport au ropinirole LI sur :

- la proportion de patients ayant été cotés « très améliorés » ou « extrêmement améliorés » à la CGI-I ;
- la variation par rapport à la période de référence du score moteur sur l'échelle UPDRS ;
- la variation de la posologie de L-dopa par rapport à la période de référence.

Sur les autres critères secondaires, il n'a pas été démontré de différence statistiquement significative entre les deux groupes de patients.

Une déviation majeure du protocole a été observée chez 176 sujets (51%) sur 343 qui ont été exclus de l'analyse per protocole. La déviation a été liée au schéma de réduction de la dose de L-dopa, chez 147 sujets (43%) et a été plus fréquente avec le ropinirole LP (47%) qu'avec le ropinirole LI (38%).

La posologie journalière moyenne de ropinirole LP (18,6mg) à la 24^{ème} semaine a été supérieure à celle de ropinirole LI (10,4mg). La supériorité du ropinirole LP pourrait être imputée à cette différence entre les deux groupes.

Etude SK & F-101468/228

Etude de phase III randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles comparant ropinirole LP (2 à 24 mg/jour) versus L-dopa (Sinemet à la posologie de 50 à 1 000 mg/jour) chez des sujets parkinsoniens au stade précoce de leur maladie et déjà traités par L-dopa. L'objectif de cette étude a été d'évaluer le délai de survenue des dyskinésies sur une période de deux ans de traitement.

Remarque :

Le bénéfice d'un traitement par ropinirole par rapport à la L-dopa sur le retard d'apparition des dyskinésies a été démontré au cours de l'étude RASCOL (Cf. avis de la CT du 16 février 2000). La nouvelle étude, SK & F-101468/228, avait pour objectif de démontrer l'intérêt de la forme LP en association à la L-dopa chez des patients mal contrôlés par leur traitement.

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- maladie de Parkinson idiopathique (selon les critères modifiés de Hoehn et Yahr Stades I-III) dont les symptômes n'étaient pas contrôlés de façon optimale par la L-dopa (akinésie de fin de dose, fluctuations « on/off ») ;
- dose de L-dopa \leq 600 mg/j depuis au plus 3 ans et stable depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion chez des sujets n'ayant pas de dyskinésie.

Le critère principal de jugement a été le délai de survenue des dyskinésies.

Les principaux critères secondaires de jugement ont été 4 des 6 sections de l'UPDRS (Section II : activités de la vie quotidienne, Section III : examen moteur, Section IV : complications liées au traitement, Section V : stades de Hoehn and Yahr).

Sur un calcul du nombre de sujets nécessaires de 350 (175 par groupe), seuls 209 patients ont été inclus. La population en ITT était constituée de 208 sujets. L'analyse des résultats a porté sur 104 sujets dans chacun des deux groupes (ropinirole LP et Sinemet).

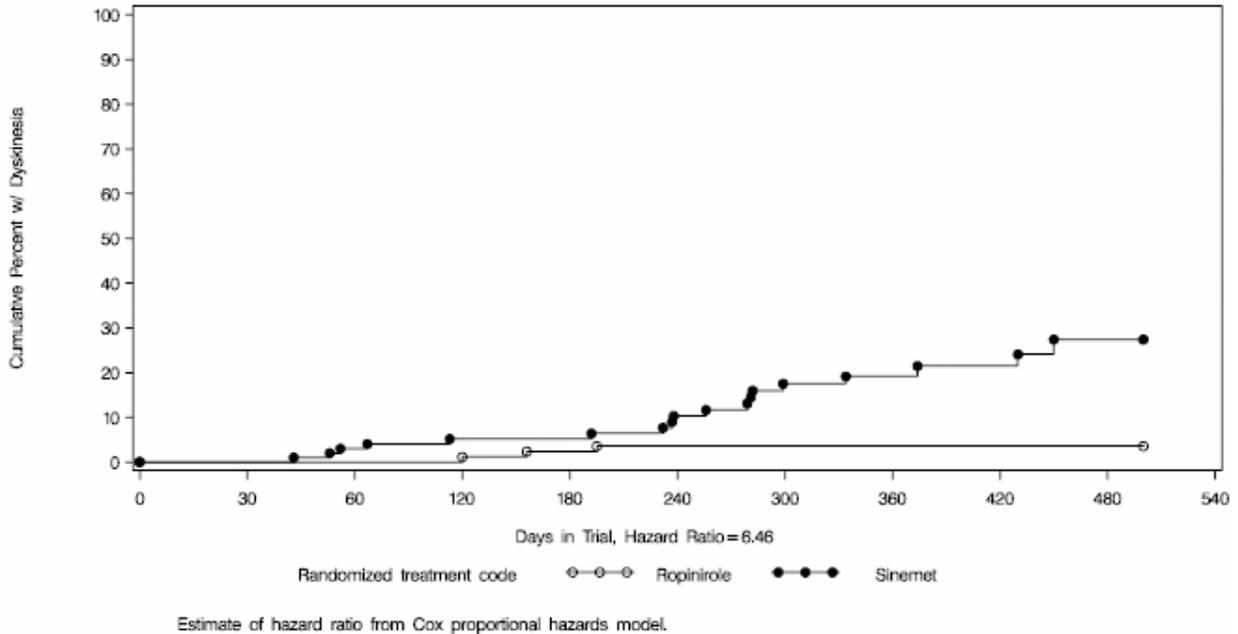
Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes.

A la semaine 28, 165 patients (84 dans le groupe ropinirole LP et 81 dans le groupe Sinemet) ont reçu les produits de l'étude. A la semaine 52, ils n'étaient plus que 56 dans le groupe ropinirole LP et 52 dans le groupe Sinemet.

Résultats :

Un total de 21 patients a présenté des dyskinésies : 3 dans le groupe ropinirole LP et 18 dans le groupe Sinemet. Les délais d'apparition sont présentés dans la figure 1 (modèle de Cox).

Figure 1 : délais d'apparition des dyskinésies selon les groupes de randomisation



Le délai d'apparition des dyskinésies a été significativement retardé ($p < 0,001$) avec le ropinirole LP par rapport au Sinemet

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes de traitement (ropinirole LP versus Sinemet) pour ce qui concerne l'UPDRS et ses 4 sections étudiées.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude PREPARED, pendant la période de traitement, 57% des patients du groupe ropinirole LP et 42% des patients du groupe ropinirole LI ont eu des effets indésirables jugés liés au traitement. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été des nausées (14% dans le groupe ropinirole LP et 16% dans le groupe ropinirole LI). Les autres effets indésirables survenus chez au moins 5% des patients ont été des dyskinésies (10% versus 6%), une somnolence (7% versus 6%), une sensation vertigineuse (7% versus 4%), des hallucinations (6% versus 1%) et des céphalées (5% versus 2%).

Il a été observé des effets indésirables sévères chez deux patients du groupe REQUIP LP (chute et hypotension et granulome pulmonaire) et chez un patient dans le groupe ropinirole LI (hypertension).

Les effets indésirables survenant chez au moins 5% des patients ont été des nausées (20% dans le groupe ropinirole LP versus 12% dans le groupe L-dopa), des sensations vertigineuses (14% versus 9%), une somnolence (13% versus 6%), des insomnies (13% versus 4%), une constipation (5% versus 2%), une fatigue (6% versus 5%) et des œdèmes périphériques (6% versus 0%). Il n'y a pas eu d'effet indésirable grave.

Les effets indésirables observés dans ces deux études ont été globalement comparables à ceux figurant dans l'AMM de REQUIP LP (hormis le cas de granulome pulmonaire et l'hypertension observés dans l'étude PREPARED). Dans ces études, ils ont été plus fréquents sous ropinirole LP que sous ropinirole LI et que sous L-dopa.

3.3. Conclusion

Deux études nouvelles ont été fournies par le laboratoire. L'étude PREPARED démontre une efficacité supérieure de REQUIP LP à celle du ropinirole LI sur la réduction du temps « off » d'au moins 20% à la semaine 24 ($p=0,009$); la réduction relative a été de 64% dans le groupe ropinirole LP *versus* 51% dans le groupe ropinirole LI.

Dans l'étude SK & F-101468/228, en add-on, chez des patients au stade précoce de leur maladie et déjà traités par L-dopa, le délai d'apparition des dyskinésies dans le groupe REQUIP LP a été significativement retardé.

Les effets indésirables sont plus fréquents chez les patients traités par ropinirole LP que chez ceux traités par le ropinirole à libération immédiate.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans la maladie de parkinson, en monothérapie au début de la maladie et en association à la L-dopa.

4.2. Amélioration du service médical rendu

REQUIP LP apporte une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) par rapport à REQUIP à libération immédiate en termes d'efficacité (démontrée sur la réduction du temps « off » d'au moins 20% à 6 mois) chez les patients non contrôlés par L-dopa dans l'indication en association à la lévodopa en cours d'évolution de la maladie lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant.

4.3. Population cible

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 cette spécialité peut être estimée entre 84 000 et 105 000 patients.

4.4. Place dans la stratégie thérapeutique ^{1, 2, 3}

Il n'y a pas, actuellement, de traitement curatif des syndromes parkinsoniens dégénératifs.

A la phase initiale de la maladie

Les choix thérapeutiques s'appuient sur l'âge de début de la maladie et le degré de gêne fonctionnelle. Les objectifs du traitement sont de corriger les symptômes moteurs (et non moteurs), d'éviter les complications (en particulier les chutes), atténuer les conséquences sur la vie quotidienne, limiter les effets indésirables des traitements, améliorer la qualité de vie et maintenir le patient à domicile.

En l'absence de retentissement moteur, les traitements médicamenteux ne sont pas indispensables et les raisons de cette abstention thérapeutique seront expliquées au patient.

Lorsque la gêne fonctionnelle est minime, un agoniste dopaminergique, un inhibiteur de la monoamine oxydase de type B (IMAO B) ou un anti-cholinergique pourront être prescrits. Le choix dépendra du symptôme prédominant et de l'âge :

- chez les sujets jeunes, on privilégie 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 de L-dopa devra rester la plus faible possible avec une répartition horaire optimisée.
- 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 phase de quelques années, plus ou moins longue selon les patients, de bon contrôle symptomatologique sous traitement ("lune de miel"), l'état de santé du patient va s'aggraver du fait de la survenue de troubles moteurs dopa-induits (fluctuations motrices et dyskinésies) et de signes propres à la maladie (troubles cognitifs dysautonomiques, psycho-comportementaux) le plus souvent dopa-résistants.

A la phase évoluée de la maladie

Devant les complications motrices liées au traitement dopaminergique, il faut s'interroger sur les médicaments susceptibles d'aggraver les périodes "off" et les dyskinésies. La dopathérapie sera constamment optimisée : fractionnement de la dose quotidienne, adaptation des horaires de prise, prescription de formes galéniques différentes, la stimulation dopaminergique obtenue restant très fluctuante.

Ces complications motrices peuvent aussi justifier l'association d'autres médicaments à la L-dopa :

- agoniste dopaminergique : dérivés de l'ergot de seigle ou non dérivés de l'ergot de seigle (la demi-vie plasmatique de ces derniers étant plus longue) ;
- inhibiteur de la catéchol-O-méthyl transférase (I COMT) ;
- IMAO B (sélégiline, rasagiline).

Ces médicaments sont préférés à l'amantadine ou à l'apomorphine.

1 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's Disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London, Royal College of Physicians, 2006

2 Pahwa et al. Treatment of Parkinson Disease with motor fluctuations in dyskinesia (an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurologie 2006 ; 66 : 983-995.

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

La rééducation occupe une place importante dans la prise en charge du patient parkinsonien. Les modalités de la rééducation doivent s'adapter, même à court terme, aux aléas et aux fluctuations de la maladie.

La chirurgie stéréotaxique est une voie de recours efficace dans le traitement des troubles moteurs sévères de la maladie de parkinson évoluée et des tremblements rebelles.