

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
3 février 2016

### *cabergoline*

#### **DOSTINEX 0,5 mg, comprimé**

1 flacon brun en verre de 8 comprimés (CIP : 34009 340 428 7 4)

Laboratoire PFIZER

Code ATC	G02CB03 (Inhibiteur de la prolactine)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"><li>« Hyperprolactinémie idiopathique ».</li><li>« Hyperprolactinémie liée à la présence d'un microadénome ou d'un macroadénome hypophysaire, et leurs manifestations cliniques :<ul style="list-style-type: none"><li>- chez la femme: galactorrhée, oligo- ou aménorrhée, infertilité;</li><li>- chez l'homme: gynécomastie, impuissance. »</li></ul></li></ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	13/03/1996 (Procédure nationale) ; Modifications de RCP : rectificatif du 29 Juin 2015 (modifications de forme)  Un Suivi National de pharmacovigilance a été ouvert le 18 Mai 2015 concernant l'usage hors AMM des dérivés ergotés (bromocriptine, lisuride, cabergoline) dans l'inhibition de la lactation.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2013 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G02 Autres médicaments gynécologiques G02C Autres médicaments gynécologiques G02CB Inhibiteurs de la prolactine G02CB03 cabergoline

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 06/02/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 15/05/2013, la Commission a considéré que le SMR de DOSTINEX restait important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« - Hyperprolactinémie idiopathique.  
- Hyperprolactinémie liée à la présence d'un microadénome ou d'un macroadénome hypophysaire, et leurs manifestations cliniques:  
    - chez la femme: galactorrhée, oligo- ou aménorrhée, infertilité;  
    - chez l'homme: gynécomastie, impuissance.»

### 03.2 Posologie

« La posologie initiale est de 0,5 mg par semaine en une seule prise, soit 1 comprimé par semaine.

Cette posologie de 0,5 mg par semaine sera maintenue pendant 4 semaines puis adaptée en fonction de la prolactinémie dont le dosage sera pratiqué la veille de la prise d'un comprimé. La posologie sera soit maintenue, soit augmentée par paliers de 0,5 mg en fonction de la prolactinémie mesurée au maximum toutes les quatre semaines jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale au traitement.

Après équilibration de la posologie, un dosage trimestriel de la prolactinémie s'avère suffisant. La plupart des patients sont contrôlés par une dose inférieure ou égale à 1 mg/semaine. Dans ce cas, une prise unique hebdomadaire est suffisante. La posologie peut varier de 0,25 à 2 mg, voire jusqu'à 4,5 mg par semaine. Lorsque la posologie dépasse 1 mg, il est recommandé de fractionner la dose hebdomadaire en deux prises ou plus selon la tolérance du patient.

Pour améliorer la tolérance, l'administration du médicament doit se faire au milieu du repas, de préférence le soir, ou au coucher avec une légère collation. »

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité.

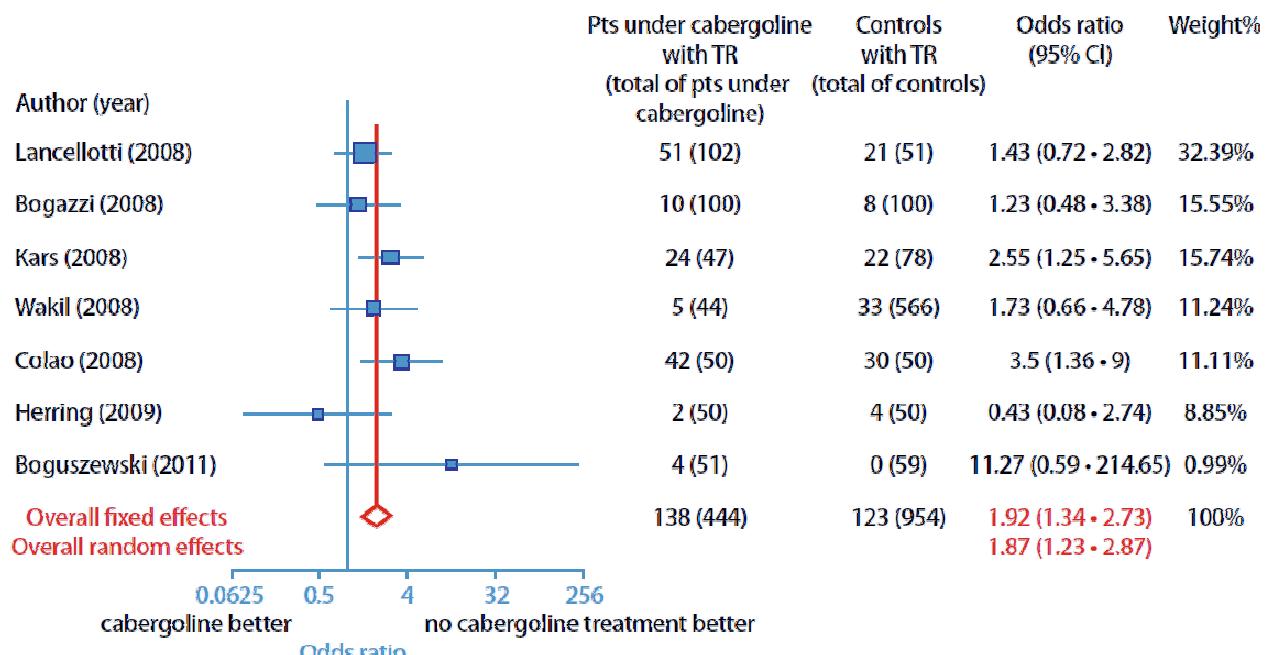
### 04.2 Tolérance

Le laboratoire a déposé les résultats d'une méta-analyse d'études observationnelles ayant évalué le risque d'augmentation de régurgitations des valves cardiaques chez des patients atteints de maladie de Parkinson ou d'hyperprolactinémie<sup>1</sup>.

La recherche systématique a été réalisée sur les bases Medline, Embase et Cochrane identifiant les articles publiés jusqu'en juin 2012

Ont été incluses 12 études observationnelles (dont 7 chez des patients souffrant d'hyperprolactinémie). Le critère de jugement principal a été la fréquence de survenue d'une régurgitation légère ou modérée d'une ou plusieurs valves cardiaques.

Dans cette étude, il y a eu une augmentation du risque de régurgitation de la valve tricuspidé chez les patients atteints d'hyperprolactinémie traités par la cabergoline ( $n=444$ ) par rapport aux témoins ( $n=954$ ) :  $OR=1,92$   $IC_{95\%} [1,34-2,73]$   $I^2=19,88\%$   $p=0,0003$  (cf. figure 1) mais aucune augmentation du risque de régurgitation des valves aortique ou mitrale n'a été mise en évidence.



**Figure 1.** Forest-plot du risque de régurgitation de la valve tricuspidé chez les patients atteint d'hyperprolactinémie traités par la cabergoline.

<sup>1</sup>R de Vecchis et al. Cabergoline use and risk of fibrosis and insufficiency of cardiac valves. Herz 2013 ; 38(8):868-80.

L'absence d'une évaluation systématique et reproductible de la qualité méthodologique des études incluses avec une pondération de ces dernières en fonction de cette caractéristique limite la portée de ces résultats. En effet, l'incidence relativement élevée de régurgitations chez les sujets témoins par rapport à la population générale suggère la persistance d'un biais de sélection dans ces études n'ayant pas été adressée dans la méta-analyse.

Le risque de régurgitation des valves cardiaques continue à être surveillé intensivement par la pharmacovigilance.

- Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 13/03/2012 au 12/03/2015).

L'exposition générale à la cabergoline pendant la période concernée est estimée à 273 741 patients-années. Un total de 1 082 cas post-commercialisation a été rapporté sur cette période, correspondant à 2 223 événements indésirables.

Les signaux suivants ont été ouverts puis clos au cours de la période concernée sans être à l'origine des modifications de l'information de référence internationale sur la tolérance :

- Affections mammaires
- Pneumocéphale

L'analyse des cas rapportés au cours de la période couverte par ce PSUR n'a pas identifié de nouvelle information de tolérance.

Conformément à l'avis du comité technique de pharmacovigilance de l'ANSM du 10/02/2015, il a été décidé de mettre en place un suivi national de pharmacovigilance de l'utilisation des dérivés ergotés (dont la cabergoline) dans l'inhibition de la lactation sous la responsabilité du CRPV de Lyon.

- Depuis le dernier renouvellement de l'inscription, des modifications essentiellement de forme du RCP sont survenues.
- Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2015), DOSTINEX a fait l'objet de 45.339 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hyperprolactinémie idiopathique ou liée à la présence d'un microadénome ou d'un macroadénome hypophysaire et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>2,3</sup>.

Après recherche d'une cause médicamenteuse et éviction du médicament en question si possible, le traitement repose sur les agonistes dopaminergiques (cabergoline, quinagolide, lisuride et bromocriptine). La cabergoline et le quinagolide sont désormais plus souvent utilisés en première intention en raison de leurs avantages en termes de tolérance et d'efficacité.

<sup>2</sup> Melmed S et al. Diagnosis and treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 ; 96 : 273-88.

<sup>3</sup> Brue T, Delemer B, Bertherat J et al. Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies. Consensus d'experts de la Société Française d'Endocrinologie. Médecine clinique endocrinologie & diabète, Hors série, 2006: 1-7.

En pratique, la cabergoline est préférée, notamment pour sa commodité d'emploi. Le quinagolide est le traitement de choix chez les patients ayant une valvulopathie. La bromocriptine reste privilégiée en cas de grossesse lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire.

En cas de microadénome ou de macroadénome à prolactine, la chirurgie peut être proposée en complément du traitement médicamenteux ou en seconde intention.

La radiothérapie a peu de place dans la stratégie thérapeutique ; elle peut être utilisée en cas de résistance au traitement médical et lorsqu'une décompression chirurgicale n'est plus possible.

Compte tenu de la balance risque/bénéfice des agonistes dopaminergiques, l'abstention thérapeutique peut être une alternative en cas d'hyperprolactinémie asymptomatique ou n'ayant pas de retentissement important sur la qualité de vie des patients.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15 mai 2013, la place de DOSTINEX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 15 mai 2013 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- L'hyperprolactinémie d'origine idiopathique ou en rapport avec un microadénome ou un macroadénome peut évoluer vers un handicap (céphalées, troubles visuels...) ou vers une dégradation marquée de la qualité de vie.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique ou curatif.
- Le rapport efficacité/effet indésirables de cette spécialité est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Cette spécialité est un médicament de première intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DOSTINEX reste important dans les indications de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

#### ► Taux de remboursement proposé : 65 %

#### ► Conditionnement

La Commission attire l'attention sur le maintien de ses demandes antérieures concernant le conditionnement de DOSTINEX 0,50 mg en boîte de 4 comprimés. En effet, le conditionnement en boîte de 8 comprimés correspond à une prescription pour 2 mois chez les patients qui seront contrôlés par une dose égale à 0,50 mg/semaine.

Un conditionnement complémentaire en boîte de 4 comprimés serait mieux adapté à une prescription mensuelle à cette posologie qui est la plus couramment utilisée.

Pour les patients très sensibles qui seront traités par la dose de 0,25 mg et pour les ajustements posologiques, il serait nécessaire d'avoir un comprimé sécable de DOSTINEX 0,50 mg.