

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS DE LA COMMISSION

6 octobre 1999

CELANCE 0,05 mg comprimé sécable  
CELANCE 0,25 mg comprimé sécable  
CELANCE 1 mg comprimé sécable  
Boîtes de 30 et de 100  
Lab. LILLY FRANCE  
pergolide  
Liste I

Date de l'AMM: 13 février 1995

Caractéristiques de la demande : inscription sécurité sociale (boîte de 30) et collectivités (boîtes de 30 et de 100)

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

##### *Principe actif*

Mésilate de pergolide.

##### *Originalité*

Le mésilate de pergolide est un dérivé de l'ergot de seigle, agoniste des récepteurs dopaminergiques D1 et D2, il agit en stimulant directement ces récepteurs.

##### *Indications thérapeutiques*

Traitement de la maladie de Parkinson en association à la lévodopa lors de la survenue des complications motrices de la dopathérapie, à savoir  
- fluctuation 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.

##### *Posologie et mode d'administration*

L'instauration du traitement par le pergolide doit se faire progressivement et par étapes selon le schéma suivant

- début de traitement: 1 comprimé de CELANCE à 0,05 mg par jour lors d'un des repas, pendant 2 jours;
- du 3<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour : augmentation progressive tous les 3 jours de 0,1 à 0,15 mg par jour à répartir en 3 prises quotidiennes, lors des repas ; utiliser CELANCE 0,05 mg.
- à partir du 15<sup>e</sup> jour : augmenter la dose de 0,25 mg par jour tous les 3 jours jusqu'à l'obtention d'une dose thérapeutique optimale; utiliser CELANCE à 0,25 mg.

En fonction de la dose atteinte, les comprimés de CELANCE 1 mg peuvent se substituer aux comprimés à 0,25 mg.

Pendant la phase de progression posologique, la dose de lévodopa peut être diminuée de 10 à 30 % en moyenne.

Si des effets indésirables digestifs surviennent lors de la progression posologique de CELANCE ou si le patient est ou a été sujet à des nausées ou vomissements sous lévodopa, il est possible d'associer du dompéridone pendant les 2 à 4 premières semaines.

Les posologies efficaces moyennes de CELANCE sont généralement de 2 à 3 mg par jour (extrêmes 0,75 à 5 mg par jour).

L'index thérapeutique étant moins favorable chez les personnes âgées, une posologie plus faible de l'ordre de 1 à 2 mg par jour est préconisée.

#### II. - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

##### *Classement dans la classification ATC*

N : Système nerveux  
04 : Antiparkinsoniens  
B : Dopaminergiques  
C : Agonistes dopaminergiques  
02 : Pergolide

### *Classement dans la nomenclature ACP*

N : Système nerveux  
C4 : Parkinson  
P2 : Antiparkinsoniens dopaminergiques  
P2-3 : Agonistes dopaminergiques

#### *Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus*

Les agonistes dopaminergiques

BROMOKIN.

DOPERGINE.

PARLODEL.

REQUIP.

TRIVASTAL.

Les inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyl-Transférase : COMTAN.

#### *Évaluation concurrentielle*

Médicaments de comparaison au titre de l'article R. 163-8 du code de la sécurité sociale, et notamment :

- le premier en nombre de journées de traitement: PARLODEL ;
- le plus économique en coût de traitement journalier: BROMOKIN ;
- le dernier inscrit: COMTAN.

Sources : déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (1998), journal officiel.

### III. - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### *Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives*

L'efficacité de CELANCE dans le traitement de la maladie de Parkinson chez le patient fluctuant a été évaluée dans différentes études versus placebo, versus PARLODEL et versus Inhibiteur de la Catéchol-O-Méthyl-Transférase.

Les critères principaux d'évaluation sont

- l'amélioration du score moteur. Le score le plus fréquemment utilisé est l'UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) ;
- la diminution du temps passé en période « off » .

Le critère secondaire d'évaluation est : la diminution des doses de dopathérapie.

#### *Versus placebo*

Une étude multicentrique menée chez 376 patients pendant 26 semaines à une posologie de 0,05 à 5 mg/j a montré

- une amélioration du score moteur (35 % versus 15,7%) ;
- une diminution du temps passé en période « off » (32 % versus 3,8 % soit une diminution de 1,8 heure)
- une diminution des doses de dopathérapie (24,7 % versus 4,9 %).

#### *Versus PARLODEL:*

L'étude Mizuno multicentrique menée chez 192 patients (durée d'évolution de la maladie 9,1 ans) pendant 26 semaines à une posologie de 1,27 mg/j pour le CELANCE et de 14,7 mg/j pour le PARLODEL a mis en évidence

- une amélioration plus importante du score moteur ;
- un pourcentage de patients améliorés plus important sous CELANCE.

L'étude Pezzoli (57 patients avec une posologie moyenne de 2,3 mg/j de CELANCE versus 24,2 mg/j de bromocriptine) pendant 12 semaines a montré une amélioration plus importante du score moteur.

La substitution de PARLODEL par CELANCE au cours d'études a montré une amélioration significative du score moteur associée à une diminution des phases « off » (jusqu'à 71 % dans l'étude de Shan et al) et une épargne de lévodopa (jusqu'à 44 % dans l'étude de Goetz).

A l'inverse, la substitution de CELANCE par PARLODEL n'a montré aucune amélioration.

#### *Versus un inhibiteur de la Catéchol-O-Méthyl-Transférase (TASMAR, aujourd'hui retiré du marché)*

- une nouvelle étude versée au dossier comparant TASMAR (101 patients à une posologie de 418 mg/j) versus CELANCE (102 patients à une posologie de 2,2 mg/j) sur 12 semaines n'a pas permis de mettre en évidence de supériorité de TASMAR chez les patients fluctuants ;
- l'amélioration du score moteur et la réduction du temps de phase « off » (45 % et 42 %) ont été comparables dans les 2 groupes.

Trois études à long terme (48, 63 et 29 mois) ont confirmé le maintien de l'efficacité de CELANCE chez les patients parkinsoniens fluctuants.

Les effets indésirables les plus fréquents observés sous CELANCE sont d'ordre digestifs (nausées, vomissements, constipation) et d'ordre neurologique ou psychiatrique (dyskinésies, hallucinations, anxiété, insomnie). Ces effets secondaires surviennent en début de traitement et peuvent être prévenus par une instauration progressive.

Des hypotensions orthostatiques se produisent en début de traitement et sont favorisées par une augmentation trop rapide des posologies.

#### ***Service médical rendu***

La maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative, qui aboutit à la destruction progressive et irréversible des neurones dopaminergiques responsables de la coordination des mouvements. Elle est très invalidante.

CELANCE apporte une efficacité supplémentaire en coprescription avec la L.dopa, lorsque l'effet de la lévodopa s'épuise ou devient inconstant.

CELANCE est une alternative thérapeutique aux agonistes dopaminergiques et à COMTAN.

La place de CELANCE dans la stratégie thérapeutique est importante.

#### ***Amélioration du service médical rendu***

Par rapport à la bromocriptine, CELANCE apporte une efficacité supérieure chez les patients fluctuants. CELANCE apporte une amélioration du service médical rendu modeste (de niveau III) par rapport aux agonistes dopaminergiques.

#### ***Stratégie thérapeutique recommandée***

L'initiation du traitement par un agoniste dopaminergique seul, permet à long terme une plus faible fréquence des fluctuations motrices et des dyskinésies, mais un changement de stratégie est souvent nécessaire du fait des effets indésirables.

L'initiation du traitement par lévodopa présente l'avantage d'un bon contrôle des symptômes à court terme, mais avec à long terme l'apparition de fluctuations motrices et de dyskinésies.

Le choix du traitement se fera selon les antécédents du patient, l'âge et la présence ou non de troubles cognitifs.

Après quelques années, l'efficacité devient insuffisante et apparaissent des fluctuations motrices (estimées à 10 % par année d'évolution de la maladie, 50 % des patients sont fluctuants à 5 ans). CELANCE peut être alors être prescrit en association avec la lévodopa, sa place dans la stratégie thérapeutique de la maladie de parkinson est justifiée.

#### ***Recommandations de la Commission de la transparence***

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (B/30) et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (boîtes de 30 et de 100) dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

#### ***Conditionnement***

Les conditionnements en boîte de 30 comprimés sécables permettent l'adaptation de la posologie et de la durée de traitement à cette affection chronique.

Taux de remboursement: 65 %.