

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 mai 2013

PARLODEL 2,5 mg, inhibition de la lactation, comprimé sécable

1 plaquette thermoformée de 20 comprimés (CIP : 34009 334 157 5 4)

PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable

1 plaquette thermoformée de 30 comprimés (CIP : 34009 320 265 5 5)

PARLODEL 5 mg, gélule

1 flacon en verre de 30 gélules (CIP : 34009 331 953 5 9)

1 plaquette thermoformée de 30 gélules (CIP : 34009 347 428 2 8)

PARLODEL 10 mg, gélule

1 flacon en verre de 30 gélules (CIP : 34009 324 810 8 8)

1 plaquette thermoformée de 30 gélules (CIP : 34009 347 423 0 9)

Laboratoire MEDA PHARMA

DCI	bromocriptine (mésilate de)
Code ATC (2012)	N04BC01 (Antiparkinsonien) G02CB01 (Inhibiteur de la prolactine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation du Service médical rendu à la demande de la Commission de la transparence
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p><u>PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation, comprimé sécable</u> :</p> <p>« Prévention ou inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le post-partum immédiat (ablactation), • le post-partum tardif (sevrage). » <p><u>PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable</u> :</p> <p>« Endocrinologie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie <p><u>Chez la femme</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - troubles sévères du cycle menstruel (avec ou sans galactorrhée), - stérilité, - galactorrhée. <p><u>Chez l'homme</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - gynécomastie et impuissance. <ul style="list-style-type: none"> • Prolactinomes: - traitement de fond des prolactinomes: micro ou macroadénomes, - en particulier préparation à l'acte chirurgical en cas de macroadénome où le

Parlodel peut favoriser l'intervention en réduisant le volume tumoral, notamment en cas d'extension extra-sellaire,
- en cas d'échec précoce ou tardif de la chirurgie: réapparition d'une hyperprolactinémie.

Neurologie

Maladie de Parkinson

- Traitement de première intention en monothérapie.
- Traitement de première intention associé à la lévodopa (dans ce deuxième cas, afin de diminuer la dose de chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux).
- Association en cours d'évolution de la maladie en cas de:
 - diminution de l'effet de la lévodopa,
 - fluctuations de l'effet thérapeutique de la dopathérapie et autres phénomènes apparaissant après plusieurs années de traitement par la lévodopa: dyskinésies, dystonies douloureuses,
 - inefficacité d'emblée de la dopathérapie.

Le passage de la lévodopa à la bromocriptine doit toujours s'effectuer progressivement, avec réduction des doses de lévodopa ([voir rubrique 4.2 du RCP](#)). »

PARLODEL 5 mg et 10 mg, gélule :

« Maladie de Parkinson

- Traitement de première intention en monothérapie.
- Traitement de première intention associé à la lévodopa (dans ce deuxième cas, afin de diminuer la dose de chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux).
- Association en cours d'évolution de la maladie en cas de:
 - diminution de l'effet de la lévodopa;
 - fluctuations de l'effet thérapeutique de la dopathérapie et autres phénomènes apparaissant après plusieurs années de traitement par la lévodopa: dyskinésies, dystonies douloureuses.
 - inefficacité d'emblée de la dopathérapie.

Le passage de la lévodopa à la bromocriptine doit toujours s'effectuer progressivement, avec réduction des doses de lévodopa ([voir rubrique 4.2 du RCP](#)). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Dates initiales (procédure nationale) : PARLODEL 2,5 mg, inhibition de la lactation, comprimé : 11 juin 1992 (validation) PARLODEL 2,5 mg, comprimé : 11 juin 1992 PARLODEL 5 mg, gélule : 2 juin 1989 PARLODEL 10 mg, gélule : 26 juin 1981
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classement ATC	2012	
	N	Système nerveux
	N04	Antiparkinsoniens
	N04B	Dopaminergiques
	N04BC	Agonistes dopaminergiques
	N04BC01	Bromocriptine
	G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
	G02	Autres médicaments gynécologiques
	G02C	Autres médicaments gynécologiques
	G02CB	Inhibiteurs de la prolactine
	G02CB01	Bromocriptine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 9 décembre 2006 (JO du 22 avril 2008).

Les spécialités PARLODEL (bromocriptine) sont des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle. Le SMR attribué à ces spécialités dans le précédent avis du 9 mai 2007 est important dans les indications de l'AMM.

En mars 2013, l'ANSM a réévalué le rapport bénéfice/risque de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation en raison d'effets indésirables graves cardiovasculaires et neuropsychiatriques survenus dans l'utilisation de cette spécialité dans cette indication. Elle a estimé que son rapport bénéfice/risque était défavorable dans cette indication.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation, comprimé sécable :

« Prévention ou inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale:

- le post-partum immédiat (ablactation),
- le post-partum tardif (sevrage). »

PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable :

« **Endocrinologie**

- Conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie

Chez la femme:

- troubles sévères du cycle menstruel (avec ou sans galactorrhée),
- stérilité,
- galactorrhée.

Chez l'homme:

- gynécomastie et impuissance.

- Prolactinomes:

- traitement de fond des prolactinomes: micro ou macroadénomes,
- en particulier préparation à l'acte chirurgical en cas de macroadénome où le Parlodel peut favoriser l'intervention en réduisant le volume tumoral, notamment en cas d'extension extra-sellaire,
- en cas d'échec précoce ou tardif de la chirurgie: réapparition d'une hyperprolactinémie.

Neurologie

Maladie de Parkinson

- Traitement de première intention en monothérapie.
- Traitement de première intention associé à la lévodopa (dans ce deuxième cas, afin de diminuer la dose de chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux).
- Association en cours d'évolution de la maladie en cas de:
 - diminution de l'effet de la lévodopa,
 - fluctuations de l'effet thérapeutique de la dopathérapie et autres phénomènes apparaissant après plusieurs années de traitement par la lévodopa: dyskinésies, dystonies douloureuses,
 - inefficacité d'emblée de la dopathérapie.

Le passage de la lévodopa à la bromocriptine doit toujours s'effectuer progressivement, avec réduction des doses de lévodopa (voir rubrique 4.2 du RCP). »

PARLODEL 5 mg et 10 mg, gélule :

« Maladie de Parkinson

- Traitement de première intention en monothérapie.
- Traitement de première intention associé à la lévodopa (dans ce deuxième cas, afin de diminuer la dose de chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux).
- Association en cours d'évolution de la maladie en cas de:
 - diminution de l'effet de la lévodopa;
 - fluctuations de l'effet thérapeutique de la dopathérapie et autres phénomènes apparaissant après plusieurs années de traitement par la lévodopa: dyskinésies, dystonies douloureuses.
 - inefficacité d'emblée de la dopathérapie.

Le passage de la lévodopa à la bromocriptine doit toujours s'effectuer progressivement, avec réduction des doses de lévodopa (voir rubrique 4.2 du RCP). »

03.2 Posologie

Cf RCP.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Dans le cadre de cette réévaluation, seuls les comparateurs de PARLODEL dans l'inhibition de la lactation sont définis.

AROLAC (lisuride), des laboratoires LISAPHARM est le seul comparateur cliniquement pertinent et ayant l'AMM dans cette indication (SMR important, avis de renouvellement d'inscription du 16 décembre 2009).

DOPERGINE (lisuride) et DOSTINEX (cabergoline) sont utilisées hors AMM dans cette indication.

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Avis de la Commission de la transparence du 19 septembre 2001.

Renouvellement de l'inscription des présentations PARLODEL à 5 et 10 mg indiquées dans la maladie de Parkinson

« L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important ».

Avis de la Commission de la transparence du 9 mai 2007.

Renouvellement de l'inscription

« Le laboratoire a fourni des nouvelles données. Seules ont été prises en compte les données en rapport avec les indications, et référencées ci dessous^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

¹ Biswas M, Smith J, Jadon D, McEwan P, Rees DA, Evans LM, Scanlon MF, Davies JS. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Jul;63(1):26-31

² Hagag P, Hertzianu I, Ben-Shlomo A, Weiss M. Androgen suppression and clinical improvement with dopamine agonists in hyperandrogenic-hyperprolactinemic women. J Reprod Med. 2001 Jul;46(7):678-84

³ Essais O, Bouguerra R, Hamzaoui J, Marrakchi Z, Hadjri S, Chamakhi S, Zidi B, Ben Slama C. Efficacy and safety of bromocriptine in the treatment of macroprolactinomas. Ann Endocrinol (Paris). 2002 Dec;63(6 Pt 1):524-31

⁴ Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic-Stojanoska M, Dieguez C, Casanueva F, Popovic V. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. Eur J Endocrinol. 2002 Jul;147(1):77-84

⁵ Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, Yamamoto M, Hasegawa K, Origasa H, Kowa H; Japanese Pramipexole Study Group. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. Mov Disord. 2003 Oct;18(10):1149-56

⁶ Brunt ER, Brooks DJ, Korczyn AD, Montastruc JL, Stocchi F; 043 Study Group. 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 Apr;109(4):489-502

⁷ Im JH, Ha JH, Cho IS, Lee MC. Ropinirole as an adjunct to levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 16-week bromocriptine controlled study. J Neurol. 2003 Jan;250(1):90-6.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{10,11,12,13}. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'A.M.M.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M. »

06 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

6.1.1 Inhibition de la lactation

Le laboratoire a fourni une revue Cochrane¹⁴ ayant évalué l'efficacité et la tolérance de différentes interventions (pharmacologique ou non pharmacologique) utilisées dans l'inhibition de la lactation dans le post-partum chez des femmes n'ayant pas allaité ni excrété de lait, afin de déterminer la meilleure approche en termes de bénéfices et de risques.

Au total, 62 études randomisées ont été incluses, rassemblant 6 428 femmes. La qualité des études était généralement limitée.

Trois études anciennes (107 femmes) ont montré que la bromocriptine réduit le risque d'échec de la suppression de la lactation pendant les sept premiers jours de post-partum par rapport au placebo (risque relatif = 0,36, IC95% [0,24 ; 0,54]). Trois études dont deux sur la methergoline (molécule n'ayant pas d'AMM en France dans l'inhibition de la lactation chez la femme) et une sur le lisuride n'ont pas montré de différence par rapport à la bromocriptine en termes de risque d'échec au traitement dans la première semaine de post-partum (risque relatif = 1,12, IC95% [0,37 ; 3,42]). La seule étude comparant la bromocriptine (2,5 mg trois fois par jour) au lisuride (0,2 mg trois fois par jour) analysée dans cette revue a été réalisée sur 38 patientes. Des analyses ont été réalisées sur d'autres traitements qui n'ont pas l'AMM en France dans l'inhibition de la lactation chez la femme, par conséquent, leurs résultats ne sont pas décrits dans cet avis.

Les auteurs ont conclu qu'il y a peu de preuves qu'un traitement pharmacologique soit plus efficace qu'une absence de traitement dans l'inhibition de la lactation lors de la première semaine de post-partum.

6.1.2 Hyperprolactinémie

Une étude¹⁵ randomisée ouverte, conduite en Iran a comparé les effets de la bromocriptine (2,5 mg deux fois par jour) et de la cabergoline (0,25 mg deux fois par semaine) sur l'obtention d'une grossesse chez 183 femmes infertiles ayant une hyperprolactinémie. Ces femmes étaient sur le point d'avoir une insémination intra-utérine. L'efficacité a été évaluée sur la base de la

⁸ Montastruc JL, Desboeuf K, Lapeyre-Mestre M, Senard JM, Rascol O, Brefel-Courbon C. Long-term mortality results of the randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001 May;16(3):511-4

⁹ Gimenez-Roldan S, Esteban EM, Mateo D. Switching from bromocriptine to ropinirole in patients with advanced Parkinson's disease: open label pilot responses to three different dose-ratios. *Clin Neuropharmacol.* 2001 Nov-Dec;24(6):346-51

¹⁰ La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. Conférence de consensus - 3 mars 2000

¹¹ Treatment of Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003;24:S165-S213.

¹² Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease. *New Engl J Med* 2005;353:1021-7

¹³ Guideline sur la maladie de Parkinson : NHS, Juin 2006

¹⁴ Olapado OT, Fawole B. Treatments for suppression of lactation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(9): Art. No.: CD005937

¹⁵ Motazedian S, Babakhani L, Fereshtehnejad SM et al. A comparison of bromocriptine & cabergoline on fertility outcome of hyperprolactinemic infertile women undergoing intrauterine insemination. *Indian J Med Res* 131, 2010 ; pp 670-674

normalisation de la prolactinémie, la normalisation du cycle menstruel, la disparition de la galactorrhée, l'obtention d'une grossesse.

Il a été observé une fréquence des galactorrhées significativement plus importante dans le groupe bromocriptine (51,1%) que dans le groupe cabergoline (13,5%) et une fréquence des troubles du cycle menstruel plus importante dans le groupe bromocriptine (33%) que dans le groupe cabergoline (15,7%), avec une fréquence des effets indésirables moins importante dans le groupe cabergoline. Le pourcentage d'obtention d'une grossesse était significativement plus important dans le groupe cabergoline (82%) que dans le groupe bromocriptine (56,4%).

Une revue¹⁶ a comparé la cabergoline (0,5 mg à 2 mg par semaine) et la bromocriptine (5 à 10 mg/jour) dans le traitement de l'hyperprolactinémie. Au total, 4 études randomisées rassemblant 743 patients ont été incluses. Il a été observé une différence significative plus importante dans le groupe cabergoline que dans le groupe bromocriptine concernant la normalisation du taux de prolactine (risque relatif = 0,67, IC95% [0,57 ; 0,80]), la normalisation du cycle menstruel (risque relatif = 0,74, IC95% [0,67 ; 0,83]) et concernant le risque d'aménorrhée persistante (risque relatif = 2,18, IC95% [1,43 ; 3,32]). Aucune différence n'a été observée entre les groupes concernant la persistance de la galactorrhée. La fréquence des effets indésirables était significativement plus importante dans le groupe bromocriptine (risque relatif = 1,43, IC95% [1,03 ; 1,98]).

Une revue systématique et une méta-analyse¹⁷ ont comparé l'efficacité et la tolérance des traitements médicamenteux, de la chirurgie et de la radiothérapie dans le traitement de l'hyperprolactinémie. Au total, 8 études randomisées et 178 études non randomisées de qualité méthodologique limitée ont été incluses (soit 3 000 patients).

Il a été observé une différence significative plus importante dans le groupe bromocriptine que dans le groupe cabergoline concernant :

- le risque d'hyperprolactinémie persistante (risque relatif = 2,88, IC95% [2,20 ; 3,74]),
- le risque d'aménorrhée ou d'oligoménorrhée (risque relatif = 1,85, IC95% [1,40 ; 2,36]),
- le risque de galactorrhée (risque relatif = 3,41, IC95% [1,9 ; 5,84])

Aucune différence n'a été observée entre ces deux molécules en termes de variations du taux de prolactine.

Par ailleurs, aucune différence n'a été observée entre la bromocriptine et le quinagolide.

La comparaison des agonistes dopaminergiques versus aucun traitement a montré que les agonistes dopaminergiques réduisent significativement le taux de prolactine (WMD¹⁸ -45, IC95% [-77 ; -11]) et le risque d'hyperprolactinémie persistante (risque relatif = 0,9, IC95% [0,81 ; 0,99]).

La comparaison des agonistes dopaminergiques versus la chirurgie ou l'association des deux a montré que les agonistes dopaminergiques sont plus efficaces dans la réduction du risque d'une hyperprolactinémie persistante qu'un traitement chirurgical seul. La chirurgie et la radiothérapie sont efficaces chez les patients ayant une intolérance ou une résistance aux agonistes dopaminergiques.

Une revue systématique et une méta-analyse¹⁹ ont évalué les effets de l'arrêt du traitement par un agoniste dopaminergique chez des patients ayant une hyperprolactinémie idiopathique ou un prolactinome. Au total 19 études ont été incluses dans la méta-analyse, rassemblant 743 patients. Il s'agissait d'études observationnelles ou d'études cliniques. Pour l'ensemble de ces études, la durée de traitement par agoniste dopaminergique devait être d'au moins trois mois et les patients devaient atteindre un objectif de normoprolactinémie pendant le traitement. La période de suivi des

¹⁶ Dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL et al. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia : a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary* 2011;14:259-65

¹⁷ Wang AT, Mullan RJ, Lane MA et al. Treatment of hyperprolactinemia : a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* 2012, 1:33

¹⁸ WMD : *weighted mean difference*

¹⁹ Dekkers OM, Lagro J, Burman P et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 43-51

patients après l'arrêt du traitement était d'au moins 6 mois. Les études étaient stratifiées selon les causes d'hyperprolactinémie.

Les résultats poolés des études ont montré que la proportion de patients ayant une normoprolactinémie persistante après un arrêt du traitement par agoniste dopaminergique a été de 21% (IC95% [14 ; 30]). Les analyses stratifiées ont montré une plus grande proportion de réussite du traitement dans le cas d'hyperprolactinémie idiopathique (32%, IC95% [5 ; 80]) que dans le cas des microprolactinomes (21%, IC95% [10 ; 37]) et des macroprolactinomes (16%, IC95% [6-36]).

6.1.3 Maladie de Parkinson

Traitement initial en monothérapie ou traitement initial en association à la lévodopa :

Une revue Cochrane²⁰ (2007) a évalué l'efficacité et la tolérance de la bromocriptine en monothérapie (en première intention) pour retarder la survenue des complications motrices associées à la lévodopa chez des patients ayant la maladie de Parkinson. Au total, 6 études randomisées rassemblant 850 patients ont été incluses. Ces études étaient d'une part, de qualité méthodologique limitée et d'autre part, hétérogènes (sur des critères tels que l'âge des patients, phase de titration de la bromocriptine, doses maximales de lévodopa et de bromocriptine...), par conséquent, une méta-analyse n'a pu être faite. Une seule étude a montré une amélioration significative des dyskinésies et des dystonies dans le groupe bromocriptine. Il a été observé significativement davantage de sorties d'étude dans le groupe bromocriptine en raison d'une inefficacité ou d'une mauvaise tolérance.

Une méta-analyse Cochrane²¹ (2008) a évalué l'efficacité et la tolérance des agonistes dopaminergiques dans la phase initiale de la maladie de Parkinson²². Au total, 29 études randomisées rassemblant 5 247 patients ont été incluses. Les études sélectionnées ont comparé un agoniste dopaminergique associé ou non à la lévodopa versus placebo ou lévodopa ou les deux associés.

L'analyse des données confirment l'intérêt des agonistes dopaminergiques (associés ou non à la lévodopa) pour diminuer les fluctuations motrices (RR = 0,75, IC95% [0,63 ; 0,90], p = 0,002), les dyskinésies²³ (RR = 0,51, IC95% [0,43 ; 0,59], p < 0,00001), les dystonies (RR = 0,64, IC95% [0,51 ; 0,81], p = 0,0002) par rapport à un traitement par lévodopa. Toutefois, des effets indésirables tels que des œdèmes, une somnolence, une constipation, des vertiges, des hallucinations et des nausées ont tous été significativement augmentés chez les patients traités par agonistes dopaminergiques (associés ou non à la lévodopa) par rapport aux patients traités par lévodopa.

Une revue Cochrane²⁴ (2007) a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association bromocriptine/lévodopa pour retarder l'apparition des fluctuations motrices associées à la lévodopa en monothérapie dans la maladie de Parkinson. Au total, sept études randomisées contrôlées de qualité méthodologique limitée ont été incluses. Il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes concernant la fréquence et la gravité des complications motrices, les scores d'incapacité et l'apparition d'effets secondaires.

²⁰ Van Hilten, Ramaker CC, Stowe R et al. Bromocriptine versus levodopa in early Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): Art. No.: CD002258

²¹ Stowe R, Ives N, Clarke CE et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): Art. No.: CD006564

²² Phase initiale de la maladie définie comme une maladie de Parkinson idiopathique sans antécédent de complications motrices. Pas de limite d'âge.

²³ Test d'hétérogénéité significatif pour l'évaluation des dyskinésies.

²⁴ Van Hilten, Ramaker CC, Stowe R et al. Bromocriptine/levodopa combined versus levodopa alone for early Parkinson's disease (Review). Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): Art. No.:CD003634

Association à la lévodopa, au cours de la maladie :

Une méta-analyse Cochrane²⁵ (2010) a évalué l'efficacité et la tolérance des traitements adjuvants à la lévodopa (agonistes dopaminergiques, ICOMT, IMAO-B) chez des patients ayant une maladie de Parkinson et des fluctuations motrices. Au total, 44 études randomisées contrôlées versus placebo rassemblant 8 436 patients ont été incluses. L'analyse des données confirme l'intérêt des traitements adjuvant à la lévodopa en diminuant les périodes off, en réduisant la dose de lévodopa et en améliorant les scores moteurs bien qu'on observe davantage de dyskinésies et d'effets secondaires par rapport au placebo. Les données sont insuffisantes pour différencier l'efficacité des agonistes dopaminergiques entre eux.

06.2 Tolérance/Effets indésirables

6.2.1 Inhibition de la lactation

Une première enquête de pharmacovigilance en 1993 avait identifié des cas d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), d'infarctus du myocarde (IDM) et d'hypertension artérielle (HTA) notifiés lors de traitements par la bromocriptine pour inhiber la lactation. Ceci avait conduit à modifier le résumé des caractéristiques du produit en renforçant les contre-indications, les précautions d'emploi et en complétant la rubrique interactions médicamenteuses.

Une nouvelle enquête²⁶ de pharmacovigilance a été réalisée en 2011 dans le but d'actualiser ces données.

Le RCP des spécialités de bromocriptine indiquées dans l'inhibition de la lactation ne mentionnait nulle part les risques d'IDM, d'AVC, d'HTA et de convulsions, alors même que ces risques étaient mentionnés dans la rubrique « précautions d'emploi » du RCP de 1993 et apparaissaient dans la rubrique « effets indésirables » du RCP de 2007. Les effets indésirables cardio-vasculaires mentionnés au moment de l'enquête en 2011 étaient les valvulopathies, les péricardites et les hypotensions.

Concernant cette nouvelle enquête, les conclusions du rapporteur sont les suivantes :

« L'incidence des IDM et des AVC (incluant les angiopathies cérébrales du post partum) a augmenté depuis l'enquête de 1994 :

- 0,4 cas d'IDM (vs. 0,25 en 1994) / 100 000 patientes traitées. [L'incidence spontanée en post partum est de 1,9/100 000 patientes].

- 1,9 cas d'AVC (vs. 0,43 en 1994) / 100 000 patientes traitées. [L'incidence spontanée en post partum est de 4 à 11 cas/100 000 patientes].

En conclusion, cette enquête montre que :

- la bromocriptine utilisée dans l'inhibition de la lactation est à l'origine d'effets indésirables graves, essentiellement vasculaires, neurologiques et psychiatriques ;
- le taux de notification de ces effets indésirables est faible mais en augmentation depuis la modification du RCP en 1994 ;
- des facteurs de risque vasculaire sont présents chez la moitié des patientes ayant présenté un effet indésirable vasculaire [ou psychiatrique] ;
- les mésusages sont encore très fréquents [63,8%] dans les cas d'effet indésirable [graves et portent notamment sur la non prise en compte des facteurs de risque mentionnés au RCP, sur la posologie progressive et le dosage de bromocriptine utilisés, et l'absence d'arrêt rapide du traitement après les premiers signes d'effet indésirable]».

Les conclusions de la Commission Nationale de pharmacovigilance sont les suivantes :

« Les membres ont voté à l'unanimité :

- La suppression de l'indication de la bromocriptine dans le sevrage tardif de l'allaitement ;
- La réévaluation du rapport bénéfice/risque de la bromocriptine dans l'ablactation (inhibition précoce de la lactation) [...] ».

²⁵ Stowe R, Ives N, Clarke CE et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications (Review). Cochrane Database Syst Rev, 2010(7): Art. No.: CD007166

²⁶ Commission nationale de Pharmacovigilance. Compte rendu de la réunion du mardi 27 mars 2012.

En mars 2013, l'ANSM a réévalué le rapport bénéfice/risque de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation et a estimé ce rapport défavorable.

6.2.2 Autres indications

En septembre 2006, le groupe de travail européen de pharmacovigilance a proposé d'inclure « la compulsion aux jeux, l'augmentation de la libido et l'hypersexualité » dans les mentions légales de tous les agonistes dopaminergiques, ces effets étant considérés comme effet de classe. En France ce risque a été intégré dans les mentions légales de PARLODEL en 2007 et l'ANSM (ex-Afssaps) a informé les professionnels de santé de ce risque par une lettre aux professionnels de santé en juillet 2009²⁷.

En juin 2007, l'EMA a commencé à réévaluer le risque de fibrose et de valvulopathie cardiaque associé à l'utilisation de tous les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle. Le CHMP a conclu qu'il n'y a pas suffisamment d'éléments pour déterminer si le risque de fibrose des valves cardiaques est accru chez les patients prenant de la bromocriptine. De plus, le CHMP a recommandé qu'une contre-indication pour les patients présentant des problèmes de valves cardiaques préexistants soit incluse dans les informations de prescription des médicaments contenant de la bromocriptine²⁸. Pour diminuer le risque de fibrose cardiaque, la dose maximale à prescrire est de 30 mg par jour de bromocriptine.

Le CHMP a recommandé l'ajout dans le RCP d'une mise en garde concernant le risque possible de fibrose chez les patients prenant des médicaments contenant un dérivé de l'ergot de seigle à fortes doses pendant des périodes prolongées. Cette mise en garde inclut des recommandations de surveillance des patients quant à l'apparition de signes de fibrose au cours du traitement.

En mars 2011, l'ANSM (ex-Afssaps) a ouvert une enquête officielle de pharmacovigilance concernant le risque de fibroses et de valvulopathie concernant l'ensemble des dérivés ergotés (à l'exception de la méthylergométrine). Les conclusions²⁹ de la Commission Nationale de Pharmacovigilance sont les suivantes :

« Concernant la bromocriptine, pour laquelle le risque de fibroses pulmonaire et rétropéritonéale et, à un moindre degré de valvulopathie, est bien établi, la Commission Nationale a demandé, à l'unanimité, une réévaluation du rapport bénéfice/risque, dans l'indication Maladie de Parkinson d'une part, et dans l'indication hyperprolactinémie d'autre part (l'indication de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation faisant l'objet actuellement d'une enquête spécifique de pharmacovigilance). Par ailleurs, la Commission nationale de pharmacovigilance a également demandé que soit discutée la place de la bromocriptine dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Parkinson par rapport aux autres agonistes dopaminergiques, ergotés ou non ergotés, si la réévaluation du bénéfice/risque par la commission d'AMM apparaissait favorable dans cette indication ».

Le laboratoire a demandé des modifications du RCP de PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable, et de PARLODEL 5 et 10 mg, gélule, en particulier :

- une mise à jour des rubriques « contre-indications » et « effets indésirables » (infarctus du myocarde, hypertension artérielle, troubles psychiques, convulsions et accidents vasculaires cérébraux),
- des modifications pour implémenter les recommandations du PhVWP de juillet 2012 sur le risque de troubles du contrôle des impulsions pour les spécialités contenant de la bromocriptine.

²⁷ Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions. Afssaps – lettre aux professionnels de santé – pharmacovigilance – juillet 2009

²⁸ EMA. Questions et réponses relatives à l'examen des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot. Juin 2008. (EMA/CHMP/319054/2008)

²⁹ Commission nationale de Pharmacovigilance. Compte rendu de la réunion du mardi 22 novembre 2011.

06.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2012), les spécialités PARLODEL ont fait l'objet de 45 591 prescriptions dont :

- 81% ont concerné les indications en endocrinologie (PARLODEL 2,5 mg)
- et 19% les indications en neurologie (100% PARLODEL 5 mg).

Il faut préciser que parmi l'ensemble des prescriptions :

- 28,2% concernent des complications liées à la puerpéralité (autres mastopathies et anomalies de la lactation associées à l'accouchement),
- 17,5% concernent des tumeurs bénignes,
- 15,4% concernent des maladies endocriniennes nutritionnelles et métaboliques (hypersécrétion de l'hypophyse),
- 15,3% concernent des personnes ayant recours aux services de santé pour des motifs liés à la reproduction,
- 16,5% concernent des personnes ayant recours aux services de santé pour d'autres motifs,
- 6,4% concernent les maladies de l'appareil génito-urinaire (stérilité, affections du sein, aménorrhées, oligoménorrhée, hypoménorrhée),
- 0,7% concernent la maladie de Parkinson

PARLODEL 2,5 mg est utilisé à la posologie moyenne de 1,65 comprimés par jour, PARLODEL 5 mg à la posologie moyenne de 2,45 comprimés par jour.

06.4 Stratégie thérapeutique

Depuis le dernier renouvellement d'inscription le 9 mai 2007, la place de PARLODEL dans la stratégie thérapeutique a été modifiée :

Inhibition de la lactation :

Le traitement repose sur le paracétamol en cas de douleurs et sur un agoniste dopaminergique dans le but d'inhiber la lactation.

Suite à une réévaluation de la bromocriptine dans cette indication, l'ANSM a estimé que son rapport bénéfice/risque était défavorable dans l'inhibition de la lactation. Par conséquent, la bromocriptine n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de l'inhibition de la lactation.

Hyperprolactinémie^{30,31,32,33} :

Les patients ayant une hyperprolactinémie symptomatique et/ou tumorale doivent être traités.

Après recherche d'une cause médicamenteuse et éviction du médicament en question si possible, le traitement repose sur les agonistes dopaminergiques (en particulier la cabergoline qui est souvent mieux tolérée). 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.

³⁰ Chanson P, Borson-Chazot F, Chabre O et al. Drug treatment of hyperprolactinemia. Ann Endocrinol 2007 ; 68 :113-7

³¹ 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

³² Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:273-288

³³ Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA et al. Guidelines of the Pituitary Society of the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol 2006;65: 265-73

Maladie de Parkinson^{34,35} :

Traitement médicamenteux des troubles moteurs au stade de début³⁶ :

En l'absence de retentissement moteur, les traitements médicamenteux antiparkinsoniens ne sont pas indispensables.

Lorsque la gêne est minime, peuvent être utilisés en fonction du symptôme prédominant et de l'âge :

- des inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO B)
- des agonistes dopaminergiques.
- de l'amantadine.
- des anticholinergiques (effet sur le tremblement uniquement).

Lorsqu'il existe un retentissement fonctionnel, l'âge du patient conditionne le traitement :

- chez le sujet jeune (moins de 65 ans), privilégier 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 unitaire minimale efficace de L-Dopa (propre à chaque patient) sera recherchée, et la répartition horaire des prises médicamenteuses sera optimisée afin d'assurer une efficacité thérapeutique continue.

- chez le sujet âgé, la L-dopa peut être utilisée en première intention. L'apparition d'un déclin cognitif doit conduire à utiliser les doses minimales efficaces.

A noter que le Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)³⁷ recommande que les agonistes dopaminergiques ergotés ne soient pas utilisés en première intention, contrairement aux agonistes dopaminergiques non ergotés qui peuvent l'être. L'European Federation of Neurological Societies³⁸ recommande de ne pas utiliser les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot en première intention pour le traitement de la phase initiale de la maladie de Parkinson.

Traitement médicamenteux des troubles moteurs au stade avancé³⁶ :

Avant tout réajustement thérapeutique, il est nécessaire d'envisager la responsabilité éventuelle de la qualité de la prescription médicale et de son respect par le patient, de médicaments associés susceptibles d'aggraver les complications motrices et non motrices, de faire un état journalier minutieux de l'évolution motrice et d'évaluer en particulier la réponse à la première prise matinale de L-Dopa puis d'optimiser la dopathérapie pour tendre vers une stimulation dopaminergique continue.

On pourra alors enfin adjoindre à la L-Dopa d'autres traitements :

En première intention :

- les agonistes dopaminergiques
 - non dérivés de l'ergot de seigle en première intention,
 - dérivés de l'ergot de seigle
- les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase
- les IMAO B.

En seconde intention :

- les anticholinergiques à visée antitremorique uniquement, chez les patients sans détérioration cognitive uniquement.
- l'amantadine, parfois efficace dans les dyskinésies sous lévodopa et les fluctuations.

³⁴ Parkinson's disease. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care – juin 2006. Disponible sur : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10984/30087/30087.pdf>

³⁵ HAS. Syndromes parkinsoniens dégénératifs ou secondaires non réversibles. Guide Affection Longue Durée. Avril 2007

³⁶ HAS – Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson – février 2012

³⁷ Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. January 2010.

³⁸ Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Early (uncomplicated) Parkinson's disease. European Handbook of Neurological Management : Volume 1, 2nd Edition (chapter 14). 2011

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

07.1 Service Médical Rendu :

7.1.1 Inhibition de la lactation

- ▮ La montée laiteuse ne se caractérise pas par une évolution vers un handicap.
- ▮ PARLODEL 2,5 mg, inhibition de la lactation, comprimé sécable entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de cette spécialité est désormais négatif.
- ▮ Il existe des alternatives.
- ▮ Cette spécialité n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique compte tenu de l'existence d'alternatives efficaces ne présentant pas les effets indésirables graves liés à l'utilisation de PARLODEL dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PARLODEL 2,5 mg, inhibition de la lactation, comprimé sécable, est insuffisant dans l'inhibition de la lactation.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « inhibition de la lactation ».

7.1.2 Maladie de Parkinson

- ▮ La maladie de Parkinson se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première ou deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable et PARLODEL 5 et 10 mg, gélule, reste important dans la maladie de Parkinson.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans la maladie de Parkinson.

7.1.3 Les conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie et les prolactinomes

- ▮ Les conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie et les prolactinomes peuvent se caractériser par une évolution vers un handicap et/ou vers une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention. Toutefois la cabergoline a un niveau de preuves supérieur.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PARLODEL 2,5 mg, comprimé sécable, reste important dans les conséquences de l'hyperprolactinémie et les prolactinomes.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie et les prolactinomes.

07.2 Recommandations de la Commission :

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.