

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

6 février 2013

**TRIVASTAL 20 mg, comprimé enrobé**

B/30 (CIP : 34009 310 860 8 6)

**TRIVASTAL 50 mg L.P., comprimé enrobé à libération prolongée**

B/30 (CIP : 34009 318 906 7 6)

LES LABORATOIRES SERVIER

DCI	piribédil
Code ATC (année)	N04BC08 (Agoniste dopaminergique)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	«Traitement de la maladie de Parkinson: <ul style="list-style-type: none"><li>• soit en monothérapie (traitement des formes essentiellement tremblantes),</li><li>• soit en association avec la dopathérapie d'emblée ou secondairement en particulier dans les formes tremblantes.»</li></ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	TRIVASTAL 20 mg : 30/08/1991 (validation de l'AMM octroyée le 20/09/1973) TRIVASTAL 50 mg LP : 01/10/1990 (validation de l'AMM octroyée le 17/07/1975)  Rectificatif le 11/04/2008 : modification des parties « 4.4 : Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « 4.8. Effets indésirables ».
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

Classement ATC	2012 N                    Système nerveux N04                Antiparkinsoniens N04B              Dopaminergiques N04BC            Agonistes dopaminergiques N04BC08        piribédil
----------------	---

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités TRIVASTAL 20 mg et TRIVASTAL 50 mg LP réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2007 (JO du 06/02/2009).

La demande de renouvellement d'inscription cet agoniste dopaminergique non ergoté ne concerne que l'indication dans le traitement de Parkinson.

TRIVASTAL fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance.

Rappel de l'avis de la Commission du 5 décembre 2007 :

« Le laboratoire a fourni des nouvelles données. Seules ont été prises en compte les données en rapport avec les indications et référencées ci-dessous<sup>1,2</sup>. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans le « traitement de la maladie de Parkinson ».

<sup>1</sup> Rascol O, Dubois B, Castro Caldas A, Senn S et al. Early piribedil monotherapy of Parkinson's disease: a planned seven-month report of the REGAIN study. *Mov Disord* 2006;21:2110-5

<sup>2</sup> Castro-Caldas A, Delwaide P, Jost W, Merello M et al. The Parkinson-control study: a 1-year randomized, double-blind trial comparing piribedil (150 mg/day) with bromocriptine (25 mg/day) in early combination with Levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:500.

Le service médical rendu de ces spécialités reste insuffisant dans les indications suivantes :

- Traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).
- Traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2).  
NB : cette indication repose sur des études en faveur d'une amélioration du périmètre de marche.
- Proposé dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « traitement de la maladie de Parkinson » aux posologies de l'A.M.M.

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les autres indications. »

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).

Traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2).

N.B.: cette indication repose sur des études en faveur d'une amélioration du périmètre de marche.

Proposé dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie.

Traitement de la maladie de Parkinson:

- soit en monothérapie (traitement des formes essentiellement tremblantes),
- soit en association avec la dopathérapie d'emblée ou secondairement en particulier dans les formes tremblantes. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

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

### 04.2 Tolérance

#### 4.2.1 Réévaluation du rapport bénéfice/risque

Depuis la dernière évaluation par la Commission une réévaluation du rapport bénéfice/risque a été réalisée pour les différentes indications de TRIVASTAL.

La Commission d'AMM a voté, le 12 juillet 2012, le maintien d'un rapport bénéfice/risque favorable dans l'indication du traitement de la maladie de Parkinson.

Dans les autres indications, ce rapport est désormais défavorable, mais ces modifications n'ont pas encore donné lieu à ce jour à une modification du RCP.

## 4.2.2 Suivis particuliers

Les risques de somnolence et de troubles compulsifs du piribédil font l'objet d'une attention particulière :

- Un suivi national de pharmacovigilance porte sur le risque de somnolence et d'attaque de sommeil. Ce suivi est assuré par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon, qui a publié en 2011<sup>3</sup> l'analyse des cas enregistrés dans la base nationale de Pharmacovigilance sur la période 1988 – 2008. Les auteurs concluaient à une association possible entre le piribédil et les attaques de sommeil, indépendamment de la maladie traitée et à une preuve supplémentaire du lien entre agoniste dopaminergique et troubles du sommeil.
- Le risque de troubles compulsifs est suivi au niveau européen. Le groupe de travail Pharmacovigilance du CHMP a conclu en juillet 2012 à la nécessité de mettre à jour les RCP et notices des différents produits concernés : levodopa, agonistes dopaminergiques et inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT).

Le RCP de TRIVASTAL avait été modifié en ce sens le 11/04/2008, avec les ajouts suivants :

RCP précédent	RCP en vigueur (modification du 11 avril 2008)
<b>4.4 Mise en garde et précautions particulières d'emploi</b>	
<p>Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par piribédil particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés sur la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement avec piribédil. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</p> <p>En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.</p>	<p>Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par piribédil particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodromes, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés sur la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement avec piribédil. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</p> <p>En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.</p> <p>Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, traités par des agonistes dopaminergiques, et notamment par TRIVASTAL. Ces cas sont principalement</p>

<sup>3</sup> Gouraud A, Millaret A, Descotes J, et al; French Association of Regional Pharmacovigilance Centres. Piribedil-induced sleep attacks in patients without Parkinson disease: a case series. Clin Neuropharmacol. 2011;34:104-7.

	survenus chez des patients traités par des posologies élevées et ont été généralement réversibles après diminution des doses ou arrêt du traitement par agoniste dopaminergique (voir rubrique 4.8).
<b>4.8 Effets indésirables</b>	
<p>Les manifestations suivantes peuvent survenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- troubles digestifs mineurs (nausées, vomissements, flatulence), qui peuvent disparaître notamment en ajustant la posologie individuelle ;</li> <li>- une somnolence a été rapportée lors du traitement par piribédil. Dans de très rares cas une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés ;</li> <li>- plus rarement des troubles psychiques tels que confusion ou agitation ont été notés, disparaissant à l'arrêt du traitement ;</li> <li>- exceptionnellement troubles tensionnels (hypotension orthostatique), ou instabilité tensionnelle ;</li> </ul>	<p>Les manifestations suivantes peuvent survenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- troubles digestifs mineurs (nausées, vomissements, flatulence), qui peuvent disparaître notamment en ajustant la posologie individuelle ;</li> <li>- une somnolence a été rapportée lors du traitement par piribédil. Dans de très rares cas une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés ;</li> <li>- plus rarement des troubles psychiques tels que confusion ou agitation ont été notés, disparaissant à l'arrêt du traitement ;</li> <li>- exceptionnellement troubles tensionnels (hypotension orthostatique), ou instabilité tensionnelle ;</li> </ul> <p>Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés depuis la mise sur le marché du piribédil (voir rubrique 4.4).</p>

#### 4.2.3 Données fournies par le laboratoire

Le laboratoire a fourni de nouvelles données de pharmacovigilance (PSUR couvrant la période du 01/04/2008 au 31 mars 2011). Il n'y a pas de nouveau signal de pharmacovigilance pour ces spécialités.

### 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2012), les spécialités TRIVASTAL administrées par voie orale ont fait l'objet de 239 000 prescriptions, dont 209 000 pour la forme 50 mg comprimé LP et 30 000 pour la forme 20 mg comprimé.

Ces spécialités sont prescrites dans 24% des cas dans la maladie de Parkinson, dans 14% des cas dans les « troubles cognitifs légers » et dans 8% des cas dans les « étourdissements et éblouissements ». Les autres prescriptions sont effectuées hors du cadre de la maladie de Parkinson.

Il est noté le fort pourcentage de prescriptions hors des indications remboursables de l'AMM.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la maladie de Parkinson et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>4</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 5 décembre 2007, la place de TRIVASTAL 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 5 décembre 2007 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

La maladie de Parkinson est caractérisée par une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques nigro-striés. Elle associe tremblements au repos, rigidité, akinésie ou bradykinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs, sont associés, au cours de l'évolution, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-douleuruses et des troubles mentaux. La maladie de Parkinson s'installe habituellement de façon insidieuse, évolue sur un mode lentement progressif et se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Elle engage le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables du piribédil est moyen.

Il existe des alternatives médicamenteuses, notamment dans la classe des agonistes dopaminergiques.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TRIVASTAL reste important dans le strict respect de l'indication « traitement de la maladie de Parkinson:**

- **soit en monothérapie (traitement des formes essentiellement tremblantes),**
- **soit en association avec la dopathérapie d'emblée ou secondairement en particulier dans les formes tremblantes. »**

### 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 exclusivement dans l'indication « traitement de la maladie de Parkinson:

- soit en monothérapie (traitement des formes essentiellement tremblantes),
- soit en association avec la dopathérapie d'emblée ou secondairement en particulier dans les formes tremblantes. »

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

► **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

---

<sup>4</sup> Haute Autorité de Santé. Liste des actes et prestations – Affections de Longue Durée. Maladie de Parkinson. Actualisation. Novembre 2010