

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

NEUPRO (rotigotine), agoniste dopaminergique non ergoté par voie transcutanée

Avis favorable au remboursement uniquement dans les formes très sévères de syndrome des jambes sans repos

L'essentiel

- ▶ NEUPRO, dispositif transdermique, a l'AMM depuis 2008 dans le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos (SJSR) idiopathique modéré à sévère chez l'adulte.
- ▶ La quantité d'effet de NEUPRO est modeste dans cette indication.
- ▶ On ne dispose pas d'étude d'efficacité au-delà de 6 mois, ni de comparaison directe aux autres agonistes dopaminergiques ayant l'AMM dans le SJSR.
- ▶ NEUPRO expose, comme tous les agonistes dopaminergiques, à des effets indésirables graves : troubles du contrôle des impulsions et phénomènes d'augmentation du SJSR.

Indication préexistante

- NEUPRO 2 mg/24 h dispositif transdermique a également l'AMM dans la maladie de Parkinson.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- Le SJSR ne doit être traité qu'après en avoir établi le diagnostic de façon certaine (exclusion des mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil) et après avoir évalué sa sévérité selon l'échelle internationale IRLS (fréquence des symptômes, retentissement sur la qualité de vie).
- La limitation des excitants, l'activité physique et l'hygiène du sommeil sont nécessaires. Ces mesures peuvent être bénéfiques et suffisantes dans les formes légères à modérées.
- Trois agonistes dopaminergiques non ergotés ont l'AMM dans le SJSR : pramipexole (SIFROL), ropinirole (ADARTREL) et rotigotine (NEUPRO).
 - Cependant, ils ne doivent être proposés qu'aux patients ayant un SJSR très sévère en raison :
 - d'une part, d'une efficacité modeste et qui ne semble pas se maintenir dans le temps.
 - d'autre part, du risque qu'ils font courir de troubles graves du comportement (dépendance au jeu, comportements répétitifs, achats compulsifs, hypersexualité) et d'aggravation paradoxale du syndrome favorisée par des doses élevées et une durée de traitement prolongée.
 - La réévaluation d'un traitement par agoniste dopaminergique doit être régulière et son arrêt rapide en cas d'inefficacité ou d'effet indésirable.
 - On ne dispose pas d'étude de comparaison directe de ces trois agonistes dopaminergiques entre eux.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

NEUPRO ne doit être proposé qu'aux patients ayant un SJSR très sévère, retentissant sur la qualité de vie. Les patients doivent être informés de la gravité de certains effets indésirables (troubles du contrôle des impulsions, augmentation du SJSR) et du risque de réaction au site d'application.

Données cliniques

- Trois études d'une durée allant de 7 semaines à 6 mois démontrent une supériorité de la rotigotine par rapport au placebo chez des patients ayant pour la plupart une forme sévère à très sévère de SJSR.
 - Dans une étude en double aveugle chez des patients ayant un SJSR de stade modéré à très sévère traités pendant 6 mois, la rotigotine par voie transcutanée a été supérieure au placebo sur la sévérité des symptômes (mesurée par l'échelle IRLS) et leur gravité (sur la base de l'item 1 de l'échelle CGI). Les pourcentages de patients répondeurs sur l'échelle IRLS, sur l'item 1 CGI et celui des patients en rémission sur l'échelle IRLS ont été plus élevés chez les patients avec rotigotine qu'avec placebo. La taille d'effet a été modeste : différence moyenne ajustée sur l'IRLS de -6,5 points (IC 95 % [-8,7 ; -4,4], $p < 0,0001$). Les résultats dans le sous-groupe des formes très sévères ont été du même ordre que dans la population globale de l'essai.
 - Dans une étude en double aveugle chez des patients ayant un SJSR de stade modéré à très sévère traités pendant 6 mois, des résultats similaires ont été observés.
 - Dans une étude en double aveugle sur les formes modérées à sévères de SJSR, après 7 semaines de traitement, la réduction de l'indice des mouvements périodiques des jambes au cours d'un enregistrement polysomnographique du sommeil (index PLMI, critère principal de jugement) a été plus importante avec la rotigotine par voie transcutanée (de 50,9 à 7,7) qu'avec le placebo (de 37,4 à 32,7) ($p < 0,0001$), sachant qu'un PLMI < 5 est considéré comme normal.
- Dans une méta-analyse concernant différents agonistes dopaminergiques (dont la rotigotine) évalués pendant des durées maximum de 29 semaines, la taille d'effet de ces médicaments dans le SJSR est qualifiée par les auteurs de modérée en termes de réduction du score de sévérité IRLS.
- Le profil de tolérance de la rotigotine paraît globalement superposable à celui des autres agonistes dopaminergiques non ergotés, avec notamment des effets indésirables sévères : troubles du contrôle des impulsions (dépendance au jeu, comportements répétitifs, achats compulsifs, hypersexualité) et des phénomènes d'augmentation du SJSR.

Le dispositif transdermique peut en outre provoquer au site d'application et de diffusion des manifestations cutanées sévères qui représentent le principal motif d'arrêt du traitement.

Ce profil de tolérance semble similaire à court et à long terme (jusqu'à 5 ans).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par NEUPRO est modéré dans le syndrome des jambes sans repos idiopathique, mais uniquement chez les patients à un stade très sévère. En effet, la gravité de certains effets indésirables impose de ne pas exposer à ce médicament des patients atteints de formes moins sévères.
- NEUPRO apporte, comme SIFROL, une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients ayant un syndrome des jambes sans repos idiopathique très sévère.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital, uniquement dans les formes très sévères de SJSR.
- La Commission souhaite que la prescription initiale soit réalisée par un neurologue ou un médecin spécialiste exerçant dans un centre du sommeil.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

