

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**SIFROL** (pramipexole), agoniste dopaminergique non érgoté**Maintien de l'avis favorable au remboursement uniquement dans les formes très sévères de syndrome des jambes sans repos du fait d'effets indésirables graves****L'essentiel**

- ▶ SIFROL a l'AMM dans le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos (SJSR) idiopathique modéré à sévère chez l'adulte.
- ▶ En 2007, il avait été considéré comme apportant un progrès thérapeutique mineur dans les formes très sévères de SJSR uniquement. Cet apport est confirmé en 2012 : de nouvelles données ont confirmé la quantité d'effet observée dans les premières études. Celle-ci, modeste, de pertinence clinique discutable, n'est documentée qu'à court terme.
- ▶ On ne dispose pas d'étude à long terme, au delà de 6 mois, ni de comparaison de SIFROL aux autres médicaments ayant l'AMM dans le SJSR.
- ▶ De nouvelles données confirment que SIFROL expose, comme tous les agonistes dopaminergiques, à des effets indésirables graves : troubles du comportement et aggravation paradoxale du SJSR.

Autre indication préexistante

- SIFROL 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 avoir établi le diagnostic de façon certaine (exclusion des mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil) et évalué sa sévérité selon l'échelle internationale IRLS (fréquence des symptômes, retentissement sur la qualité de vie).
- Des mesures hygiéno-diététiques telles qu'une limitation des excitants, une activité physique modérée et une hygiène du sommeil peuvent être bénéfiques et suffisantes dans les formes légères à modérées.
- Parmi les médicaments utilisés figurent les trois agonistes dopaminergiques non érgotés ayant l'AMM dans le SJSR : pramipexole (SIFROL), ropinirole (ADARTREL) [celui-ci déremboursé] et rotigotine (NEUPRO). Cependant, leur efficacité est modeste et ne semble pas se maintenir.
Tous exposent à des troubles graves du comportement (dépendance aux jeux, comportements répétitifs, achats compulsifs, hypersexualité) et à l'aggravation des symptômes favorisée par des doses élevées et une durée prolongée. En cas de survenue d'effets indésirables graves, ces traitements doivent être interrompus rapidement.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
Compte tenu de la gravité de certains effets indésirables, SIFROL ne doit être proposé qu'aux patients ayant un SJSR très sévère.

Données cliniques

- Trois nouvelles études *versus* placebo ont été fournies.
 - Dans une étude ayant inclus 178 patients souffrant de formes sévères à très sévères de SJSR (44,2 % de l'ensemble des patients étudiés), le pramipexole a été supérieur au placebo à la 12^e semaine de traitement sur les symptômes du SJSR (échelle IRLS), sur l'altération associée de l'humeur (item 10 de l'échelle IRLS) et sur les symptômes dépressifs (BDI-II). La taille d'effet a été modeste.
 - Dans une étude n'ayant pas inclus de formes sévères, le pramipexole a été supérieur au placebo à la 12^e semaine de traitement sur les symptômes du SJSR (échelle IRLS) et sur l'altération du sommeil (échelle de sommeil MOS – Medical Outcome Study). La taille d'effet a été modeste.
 - Dans une autre étude, le bénéfice du pramipexole par rapport au placebo à la 26^e semaine de traitement est faible et de pertinence clinique discutable. Ces résultats à 26 semaines laissent penser que ce bénéfice diminue au cours du temps.
 - Ces études confirment l'efficacité du pramipexole par rapport au placebo sur une durée limitée à 12 semaines, mais ne permettent pas de confirmer son intérêt au delà de 26 semaines.
- Une méta-analyse récente concernant les agonistes dopaminergiques dans le SJSR, étudiés pendant des durées variables mais ne dépassant pas 29 semaines, montre que ces médicaments sont supérieurs au placebo. La taille d'effet est qualifiée par les auteurs de modérée en termes de réduction du score de sévérité IRLS.
- Le profil de tolérance du pramipexole paraît superposable à celui des autres agonistes dopaminergiques non ergotés, avec notamment deux types d'effets indésirables sévères : troubles du comportement (dépendance aux jeux, comportements répétitifs, achats compulsifs, hypersexualité) et aggravation paradoxale du SJSR (survenue des symptômes durant la journée, augmentation de leur sévérité et atteinte d'autres parties du corps).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par SIFROL 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.
- SIFROL apporte 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 maintien du remboursement en ville et de la prise en charge à l'hôpital uniquement dans les formes très sévères de SJSR.
- La Commission souhaite que la prescription initiale médicale 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 ».

