



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 avril 2008

NEUPRO 2 mg/24 h dispositif transdermique

Sachet-dose, B/30 (CIP : 377 209-7)

Sachet-dose, B/90 (CIP : 570 143-4)

NEUPRO 4 mg/24 h dispositif transdermique

Sachet-dose, B/30 (CIP : 377 211-1)

Sachet-dose, B/90 (CIP : 570 148-6)

NEUPRO 6 mg/24 h dispositif transdermique

Sachet-dose, B/30 (CIP : 377 213-4)

Sachet-dose, B/90 (CIP : 570 154-6)

NEUPRO 8 mg/24 h dispositif transdermique

Sachet-dose, B/30 (CIP : 377 215-7)

Sachet-dose, B/90 (CIP : 570 158-1)

NEUPRO 2 mg/24 h + 4 mg/24 h + 6 mg/24 h + 8 mg/24 h dispositif transdermique (coffret de titration)

Sachet-dose, B/7 dispositifs transdermiques de 2 mg/24 h + 7 dispositifs transdermiques de 4 mg/24 h + 7 dispositifs transdermiques de 6 mg/24 h + 7 dispositifs transdermiques de 8 mg/24 h (CIP : 373 295-6)

Laboratoires UCB PHARMA

rotigotine

Liste I

Code ATC : N04BC09

Date de l'AMM (centralisée) : 24 mars 2006

Date de l'extension d'indication (procédure centralisée) : 9 janvier 2007

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication : « traitement des signes et symptômes du stade avancé de la maladie de Parkinson idiopathique en association avec la lévodopa, c'est-à-dire au cours de la maladie, jusqu'aux stades avancés où les effets de la lévodopa s'atténuent ou deviennent irréguliers et où des fluctuations de l'effet thérapeutique se manifestent (fluctuations motrices de fin de dose ou effet « on-off »). »

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

rotigotine

1.2. Originalité

Il s'agit d'un agoniste dopaminergique non ergoté, sous forme de dispositif transdermique qui permet une diffusion plasmatique continue en vue d'une stimulation permanente des récepteurs dopaminergiques.

1.3. Indications

« NEUPRO est indiqué pour le traitement en monothérapie (sans Levodopa) des signes et symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique.

Indication faisant l'objet de la présente demande :

Traitement des signes et symptômes du stade avancé de la maladie de Parkinson idiopathique en association avec la lévodopa, c'est-à-dire au cours de la maladie, jusqu'aux stades avancés où les effets de la lévodopa s'atténuent ou deviennent irréguliers et où des fluctuations de l'effet thérapeutique se manifestent (fluctuations motrices de fin de dose ou effet « on-off »).

1.4. Posologie

« NEUPRO est appliqué une fois par jour. Le dispositif transdermique doit de préférence être appliqué vers la même heure chaque jour. Le dispositif transdermique reste sur la peau pendant 24 heures et doit ensuite être remplacé par un neuf en choisissant un autre site d'application.

Si le patient oublie d'appliquer le dispositif transdermique à l'heure habituelle ou si le dispositif transdermique se décolle, il doit appliquer un nouveau dispositif transdermique pour le reste de la journée.

Posologie chez les patients atteints de maladie de parkinson avancée avec fluctuations :

Les recommandations en matière de posologie sont exprimées en termes de dose nominale. Le traitement doit être instauré à une dose quotidienne de 4 mg/24h et augmentée ensuite de 2 mg/24h chaque semaine jusqu'à la dose efficace, sans dépasser une dose maximale de 16 mg/24h.

4 mg/24h ou 6 mg/24h peuvent être une dose efficace chez certains patients. Chez la plupart des patients, la dose efficace est atteinte en 3 à 7 semaines, avec des doses de 8 mg/24h ; la dose maximale est de 16 mg/24h.

Pour des doses supérieures à 8 mg/24h, on peut utiliser plusieurs dispositifs transdermiques pour parvenir à la dose finale : par exemple on peut atteindre 10 mg/24h en associant un dispositif transdermique 6 mg/24h et un dispositif transdermique 4 mg/ 24h.

Insuffisance hépatique et rénale : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique légère à modérée ni chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale légère à sévère, y compris chez les patients sous dialyse.

Enfants et adolescents : NEUPRO ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent du fait d'un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Arrêt du traitement : NEUPRO doit être arrêté progressivement. La dose hebdomadaire doit être réduite par paliers de 2 mg/24h, avec de préférence une réduction de dose tous les deux jours, jusqu'à suppression complète de NEUPRO.

Mode d'administration : le dispositif transdermique doit être appliqué sur une peau propre, sèche, intacte et saine, sur l'abdomen, la cuisse, la hanche, le flanc, l'épaule ou le bras. Eviter de répéter l'application au même endroit au cours des 14 jours qui suivent. Ne pas appliquer NEUPRO sur une peau rouge, irritée ou endommagée.

Utilisation et manipulation : chaque dispositif transdermique est emballé dans un sachet dose et doit être appliqué immédiatement après ouverture du sachet-dose. Retirer la moitié de la couche protectrice et appliquer la face adhésive du dispositif transdermique sur la peau en appuyant fermement. Replier ensuite le dispositif transdermique et retirer l'autre moitié de la couche protectrice. Ne pas toucher la face adhésive du dispositif transdermique. Appuyer fermement sur le dispositif transdermique avec la paume de la main pendant 20 à 30 secondes environ pour bien le coller.

Si un dispositif transdermique se décolle, appliquer un nouveau dispositif transdermique pour le reste de la journée. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2008

N : Système nerveux
N04 : Antiparkinsonien
N04B : Dopaminergique
N04BC : Agoniste dopaminergique
N04BC09 : rotigotine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les agonistes dopaminergiques indiqués en association à la dopathérapie :

➤ ergotés :

- BROMOKIN, PARLODEL (bromocriptine)
- DOPERGINE (lisuride)
- CELANCE (pergolide)

➤ non ergotés :

- TRIVASTAL (piribédil)
- SIFROL (pramipexole)
- REQUIP (ropinirole)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Lévodopa associée à un inhibiteur de la catéchol-O-méthyl transférase (ICOMT) : STALEVO
- ICOMT : COMTAN (entacapone), TASMAR (tolcapone) chez les patients n'ayant pas répondu ou qui ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la COMT
- IMAO B : DEPRENYL, OTRASEL (sélégiline), AZILECT (rasagiline)
- APOKINON solution injectable (chlorhydrate d'apomorphine)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La firme a déposé les résultats de 3 études : 2 études de phase III comparatives (étude SP 650 et SP 515) et une étude de phase III (étude SP 826) exploratoire non comparative (évaluant l'effet de la rotigotine sur la qualité du sommeil et les scores moteurs matinaux). Seules les études SP 650 et SP 515 seront décrites dans le présent document.

3.1. Résultats d'efficacité

3.1.1. Etude SP 650

Objectif : comparer l'efficacité et la tolérance de la rotigotine à celles du placebo en traitement adjuvant à la L-Dopa chez 351 patients parkinsoniens au stade avancé pré-traités et mal contrôlés par L-Dopa

Méthodologie : étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles

Critères d'inclusion :

- maladie de Parkinson idiopathique depuis plus de 3 ans
- au moins deux des signes cardinaux de la maladie (bradykinésie, tremblement de repos, rigidité et instabilité structurale)
- stade II, III ou IV de la classification de Hoehn et Yahr¹
- temps moyen passé en « off » : 2,5 h/ jour au minimum
- Score MMSE \geq 25
- Dose stable de L-Dopa (dose minimale de 200 mg/jour), ou d'anticholinergiques, ou IMAO-B ou NMDA depuis au moins 28 jours

Schéma d'administration :

Le protocole prévoyait une phase initiale de titration de 5 semaines pendant laquelle la dose optimale efficace était déterminée (dose qui entraîne une réduction maximale des symptômes de la maladie de Parkinson avec une tolérance jugée acceptable par l'investigateur et le patient), puis une phase de stabilité de dose d'une durée de 6 mois. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit le placebo (n=120), soit la rotigotine à la posologie de 8 mg (n=120) ou 12 mg/24h (n=111) pendant 6 mois.

Critère principal de jugement : pourcentage de répondeurs 30% (patients avec une réduction d'au moins 30% du temps passé en « off » depuis la randomisation jusqu'à la fin de la phase de dose stable sur une période de 24 heures)²

Critères secondaires de jugement :

- réduction absolue du temps passé en « off », évaluée sur une période de 24 heures, depuis la randomisation jusqu'à la fin de la phase de dose stable

¹ Hoehn et Yahr staging (Stade I-V) - M. Hoehn and MD Yahr, Neurology 17, 427 (1967). L'échelle de Hoehn et Yahr évalue de 0 à 5 le stade de la maladie de Parkinson idiopathique (0=normal, 5=grabataire)

² Le critère de jugement principal, variation du temps passé en « off », commun aux deux études, a été analysé de deux façons selon l'autorité d'enregistrement. Pour l'EMA, l'analyse a été réalisée en termes de pourcentage de répondeurs 30%, critère qui a servi au calcul du nombre de sujets nécessaires. Pour la FDA, l'évaluation s'est faite sur une variable continue : la réduction absolue du temps passé en « off ». Ce critère a été considéré comme un critère secondaire pour l'EMA comme le souligne le rapport des études.

- variation du temps passé en « on » avec ou sans dyskinésie pénible, entre l'inclusion et la fin de la phase de dose stable
- variation du nombre de périodes « off » par jour entre l'inclusion et la fin de la phase de dose stable
- variation du statut on/off du patient au réveil
- variation du score UPDRS II, III et IV de l'inclusion à la fin de la phase de dose stable

Résultats : (population ITT³)

Les durées moyennes de traitement ont été de 173 jours dans le groupe placebo, de 174 jours dans le groupe rotigotine 8 mg/24h et de 175 jours dans le groupe rotigotine 12 mg/24h.

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

	Groupe placebo (n=120)	Groupe rotigotine 8 mg/24h (n=118)	Groupe rotigotine 12 mg/24h (n=111)
Age moyen	66,3	66,5	64,5
< 65 ans (%)	37	40	50
65 – 75 ans	43	35	32
> 75 ans	20	25	18
Durée de la maladie (année)	7,7 (± 4,0)	7,7 (± 4,3)	7,8 (± 4,6)
Temps passé en « off » (h)	6,4	6,7	6,3
Hoehn-Yahr (%)			
Stade I	0	< 1	3
Stade II	62	63	57
Stade III	34	31	35
Stade IV	4	5	5
Stade V	0	0	0
Score UPDRS II	13	13,3	13,6
Score UPDRS III	26,7	27,2	27,5
Posologie moyenne de L-Dopa (mg/j)	753	760	741

Résultats sur le critère principal :

Pourcentage de patients répondeurs 30% :

	Groupe placebo (n=119)	Groupe rotigotine 8 mg/24h (N=113)	Groupe rotigotine 12 mg/24h (n=109)
Pourcentage de répondeurs 30%	34%	57%	55%
Différence versus placebo		22,2	20,6
IC 95% différence versus placebo		[9,7 ; 34,7]	[7,9 ; 33,3]
p		< 0,001	< 0,001

Après 6 mois de traitement, une différence statistiquement significative a été observée en faveur des 2 groupes de traitement par rotigotine comparés au groupe placebo sur le critère taux de répondeurs 30%.

Résultats sur les critères secondaires :

La réduction du temps passé en « off » a été de 0,9 h dans le groupe placebo, 2,7 h dans le groupe rotigotine 8 mg/24h et 2,1 h dans le groupe rotigotine 12 mg/24h. Les différences observées par rapport au placebo (- 1,8 IC 95% [-2,6 ; -1,0] dans le groupe rotigotine 8

³ Définie par tous les patients ayant reçu au moins une dose de rotigotine et ayant une visite valide après l'inclusion

mg/24h; -1,2 IC 95% [-2,0 ; -0,4] dans le groupe rotigotine 12 mg/24h) ont été statistiquement significatives.

Pour les autres critères secondaires, aucune analyse statistique n'a été réalisée, ils ne sont donc présentés qu'à titre informatif.

	Groupe placebo (n=119)	Groupe rotigotine 8 mg/24h (n=113)	Groupe rotigotine 12 mg/24h (n=109)
Variation du temps «ON» (h)			
inclusion	9,6	9,2	10,1
fin de dose stable	10,7	12,3	12,4
Variation	1,1	3,1	2,3
Variation du temps «ON» avec dyskinésies (h)			
inclusion	1,2	1,2	1,1
fin de dose stable	1,2	0,8	1,2
Variation	-0,1	-0,4	0,1
Variation du temps «ON» sans dyskinésie (h)			
inclusion	8,4	8,0	9,0
fin de dose stable	9,5	11,5	11,2
Variation	1,1	3,5	2,2
Variation du nombre de périodes «OFF» par jour	-0,7	-1,5	-1,3
Variation du statut ON / OFF au réveil (% patients)			
«OFF»	-9,1	-28,8	-22,6
«ON» sans dyskinésie	8,5	27,0	20,9
«ON» avec dyskinésie	0,6	1,8	1,7
Score UPDRS-II			
inclusion	13,1	13,4	13,6
variation	-0,5	-3,1	-3,2
Score UPDRS-III ON			
inclusion	26,7	27,4	27,7
variation	-3,4	-6,8	-8,7

3.1.2. Etude SP 515

Objectif : comparer l'efficacité et la tolérance de la rotigotine en adjuvant à la L-Dopa à celles du placebo et du pramipexole (SIFROL) chez 506 patients parkinsoniens au stade avancé pré-traités et mal contrôlés par L-Dopa

Méthodologie : étude de phase III de non infériorité versus pramipexole avec un groupe placebo, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles

La rotigotine devait être considérée comme non inférieure au pramipexole, si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence sur le critère taux de répondeurs 30% entre les deux traitements (rotigotine moins pramipexole) était inférieure à 15% en valeur absolue⁴.

Critères d'inclusion :

- maladie de Parkinson idiopathique depuis plus de 3 ans
- au moins deux des signes cardinaux de la maladie (bradykinésie, tremblement de repos, rigidité et instabilité structurale)
- stade II, III ou IV de la classification de Hoehn et Yahr⁵
- temps moyen passé en « off » : 2,5 h/ jour au minimum
- Score MMSE \geq 25
- Dose stable de L-Dopa (dose minimale de 300 mg/jour), ou d'anticholinergiques, ou IMAO-B ou NMDA depuis au moins 28 jours

Schéma d'administration :

Le protocole prévoyait une phase initiale de titration \leq 7 semaines pendant laquelle la dose optimale efficace était déterminée (dose qui entraîne une réduction maximale des symptômes de la maladie de Parkinson avec une tolérance jugée acceptable par l'investigateur et le patient), puis une phase de stabilité de dose d'une durée de 16 semaines.

Les patients ont été randomisés 2:2:1 pour recevoir soit le placebo (n=101), soit la rotigotine à la posologie maximale de 16 mg/24h (n=204) ou le pramipexole à la posologie maximale de 4,5 mg/jour (n=201) pendant 6 mois.

Critère principal de jugement : pourcentage de répondeurs 30% (patients avec une réduction d'au moins 30% du temps passé en « off » depuis la randomisation jusqu'à la fin de la phase de dose stable sur une période de 24 heures)

Critères secondaires de jugement :

- réduction absolue du temps passé en « off », évaluée sur une période de 24 heures, depuis la randomisation jusqu'à la fin de la phase de dose stable⁶
- variation du temps « on » avec ou sans dyskinésie pénible, entre l'inclusion et la fin de la phase de dose stable
- variation du nombre de périodes « off » par jour entre l'inclusion et la fin de la phase de dose stable

⁴ Selon l'EPAR, la pertinence de la limite de non infériorité fixée est discutable. En effet, cette limite a été choisie avec l'hypothèse d'une perte d'efficacité de 50% avec le pramipexole.

⁵ Hoehn et Yahr staging (Stade I-V) - M. Hoehn and MD Yahr, Neurology 17, 427 (1967). L'échelle de Hoehn et Yahr évalue de 0 à 5 le stade de la Maladie de Parkinson idiopathique (0=normal, 5=grabataire)

⁶ la rotigotine devait être considérée comme non inférieure au pramipexole si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les deux traitements (rotigotine moins pramipexole) était inférieure à 1,2 h sur le critère réduction absolue du temps passé en « off ».

- variation du statut on/off du patient au réveil
- variation du score UPDRS II, III et IV de l'inclusion à la fin de la phase de dose stable

Résultats :

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Les durées moyennes de traitement ont été de 139 jours dans le groupe placebo, de 151 jours dans le groupe rotigotine et 144 jours dans le groupe pramipexole.

La dose moyenne de rotigotine a été de 12,4 mg/24h, celle de pramipexole de 2,95 mg/j.

	Groupe placebo (n=99)	Groupe rotigotine (n=205)	Groupe pramipexole (n=202)
Age moyen	64,7	64,3	63,3
< 65 ans n (%)	45 (45,5)	94 (45,9)	98 (48,5)
≥ 65 ans	54 (54,5)	111 (54,1)	104 (51,5)
< 75 ans	83 (83,8)	184 (89,8)	183 (90,6)
≥ 75 ans	16 (16,2)	21 (10,2)	19 (9,4)
Durée de la maladie (année)	8,3 (± 4,9)	8,8 (± 4,4)	8,4 (± 4,7)
Temps passé en « off » (h)	6,4	6,2	6,0
Temps passé en « on » (h)	9,5	9,8	10,0
Hoehn-Yahr (%)			
Stade I	0	0,5	0
Stade II	18,2	19,5	18,8
Stade III	51,5	57,6	58,4
Stade IV	30,3	22	22,3
Stade V	0	0,5	0,5
Score UPDRS II moyen	12,7 (±6,0)	12,5 (±6,0)	11,7 (±6,1)
Score UPDRS III moyen	27,3 (±12,0)	25,8 (±11,8)	26,1 (±11,7)
Posologie moyenne de L-Dopa (mg/j)	814	795	813

Résultats sur le critère principal :

Pourcentage de patients répondeurs 30% :

	groupe placebo n=73	groupe rotigotine n=177	groupe pramipexole n=165
Pourcentage de répondeurs 30%	41%	63%	70%
IC 95 % différence versus placebo		22,2 % [8,8 ; 35,5] p<0,001	28,6% [15,3 ; 41,9]
IC 95 % différence versus pramipexole		-6,4% [-16,4 ; 3,6]	

Analyse per protocole

L'analyse per protocole n'a pas démontré que la rotigotine était non inférieure au pramipexole en termes de pourcentage de répondeurs 30%. Ces résultats sont confirmés dans la population ITT.

Résultats sur les critères secondaires :

Dans la population per protocole, la réduction moyenne du temps passé en « off » a été de 2,6 h dans le groupe rotigotine et de 3,0 h dans le groupe pramipexole, soit une différence de 0,44 h (IC 95% [-0,15 ; 1, 03]). La borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence étant inférieure en valeur absolue au seuil de non infériorité (1,2 h), la non infériorité a été démontrée.

Pour les autres critères secondaires, aucune analyse statistique n'a été réalisée, ils ne sont donc présentés qu'à titre informatif.

	Groupe placebo (n=100)	Groupe rotigotine (n=201)	Groupe pramipexole (n=200)
Variation du temps «ON» (h)			
inclusion	9,4	9,8	10,0
fin de dose stable	10,3	12,2	12,7
Variation	0,9	2,4	2,6
Variation du temps «ON» avec dyskinésies (h)			
inclusion	1,2	1,4	1,5
fin de dose stable	0,7	1,0	1,5
Variation	-0,5	-0,4	0,0
Variation du temps «ON» sans dyskinésie (h)			
inclusion	8,2	8,4	8,5
fin de dose stable	9,5	11,2	11,2
Variation	1,4	2,8	2,7
Variation du nombre de périodes «OFF»	-0,6	-1,4	-1,1
Variation du statut ON/OFF au réveil (% patients)			
«OFF»	-10,7%	-22,6%	-21,1%
«ON» sans dyskinésie	11,1%	23,3%	21,6%
«ON» avec dyskinésie	-0,4%	-0,7%	-0,5%
Score UPDRS-II			
inclusion	12,8	12,3	12,1
Variation	-2,0	-4,2	-4,6
Score UPDRS-III ON			
inclusion	26,8	26,3	26,4
Variation	-4,3	-8,7	-10,3

3.2. Données de tolérance

Dans l'ensemble des études cliniques (au total : 434 patients sous rotigotine, 202 patients sous pramipexole et 219 patients sous placebo), 73,0% des patients sous rotigotine, 70,3% des patients sous pramipexole et 62,6% des patients sous placebo ont rapporté au moins un événement indésirable.

Les principaux événements indésirables observés ont été : nausées et vomissements (22,6% des patients du groupe rotigotine, 12,9% des patients du groupe pramipexole, 17,4% des patients du groupe placebo), réactions au site d'application (31,3%; 8,4%; 11,9%), somnolence (22,8%; 11,9%; 18,7%), dyskinésie (13,6% ; 15,3% ; 5,0%), vertiges (14,7% ; 10,9% ; 12,8%).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 8% des patients des groupes placebo, 7% des patients du groupe pramipexole et 11% des patients traités par rotigotine.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de la rotigotine en adjuvant à la L-Dopa ont été analysées dans deux études de phase III, SP 650 et SP 515, ayant inclus un total de 857 patients parkinsoniens à un stade avancé, pré-traités et mal contrôlés par la L-Dopa.

L'étude SP 650, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle a inclus 351 patients (120 dans le groupe placebo, 120 dans le groupe rotigotine 8 mg/24h et 111 dans le groupe rotigotine 12 mg/24h). A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables dans chaque groupe de traitement.

Après 6 mois de traitement, une différence statistiquement significative sur le critère taux de répondeurs 30%, critère de jugement principal, a été observée en faveur des 2 groupes de traitement par rotigotine comparé au groupe placebo.

L'étude SP 515, de non infériorité versus pramipexole avec un groupe placebo, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles a inclus 506 patients (101 dans le groupe placebo, 204 dans le groupe rotigotine, 201 dans le groupe pramipexole). A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables dans chaque groupe de traitement.

La différence observée, dans la population per protocole, sur le critère pourcentage de répondeurs 30% (critère de jugement principal) entre les deux traitements a été de -6,4% [-16,4 ; 3,6]. La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence (rotigotine moins pramipexole) ayant été supérieure au seuil de non infériorité fixé (15%), la non infériorité de la rotigotine par rapport au pramipexole n'a donc pas été démontrée.

On ne dispose pas de données versus un autre agoniste dopaminergique, tel que le ropinirole.

Les principaux événements indésirables observés sous rotigotine avec une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo ou pramipexole ont été : nausées et vomissements, réactions au site d'application, somnolence et vertiges. On ne dispose pas de données relatives à la qualité de vie mais les arrêts de traitement ont été plus fréquents sous rotigotine que sous pramipexole ou sous placebo.

La Commission souligne que le mode d'administration transdermique de NEUPRO permettrait la prise en charge de certaines situations cliniques où la continuité du traitement oral serait compromise (patients avec troubles de la déglutition ou malabsorption gastrique des médicaments, patients ayant subi une chirurgie digestive, patients inconscients du fait d'une anesthésie générale ou d'un coma). Cependant, ces populations n'ont pas fait l'objet d'une évaluation spécifique et ne relèvent pas des indications actuelles de l'AMM.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La maladie de Parkinson associe tremblements au repos, rigidité, bradykinésie ou akinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs sont associés, au cours de l'évolution, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-douloureuses 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.

NEUPRO est un traitement antiparkinsonien à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique :

La maladie de Parkinson représente un fardeau de santé publique important.

Améliorer la prise en charge globale des personnes qui en sont atteintes et, en particulier, retarder la survenue des symptômes invalidants et améliorer la qualité de vie, constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans une priorité identifiée (loi de santé publique et GTNDO)⁷.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu, de la part de NEUPRO par rapport aux autres agonistes dopaminergiques, d'impact supplémentaire sur la réduction de la morbidité-mortalité liée à la maladie de Parkinson, sur l'amélioration de la qualité de vie de ces patients ni sur l'amélioration de l'observance qui pourrait être attendue du fait des modalités d'administration novatrices de NEUPRO.

La spécialité NEUPRO ne devrait donc pas apporter de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour NEUPRO pour cette indication.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

NEUPRO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à SIFROL chez les patients parkinsoniens au stade avancé de leur maladie.

Il est le seul agoniste disponible en administration transdermique, en vue d'une stimulation dopaminergique continue et non pulsatile et constitue donc un moyen supplémentaire dans la prise en charge de la maladie de Parkinson à un stade avancé.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique ^{8 9 10}

Au cours de la maladie de Parkinson idiopathique au stade avancé, après une période de stabilisation (« lune de miel ») plus ou moins longue, la situation clinique s'aggrave du fait de la survenue de complications motrices liées au traitement dopaminergique (fluctuations motrices, effets *on/off*, dyskinésies) et de l'apparition ou de l'aggravation de signes propres à

⁷ Loi de santé publique du 9 Août 2004. GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

⁸ La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques Conférence de consensus - 3 mars 2000 – ANAES / Fédération Française de Neurologie

⁹ Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease. New Engl J Med 2005;353:1021-7.

¹⁰ HAS Guide ALD : Syndromes parkinsoniens dégénératifs ou secondaires non réversibles. Avril 2007

la maladie de parkinson idiopathique non dopa-dépendants (troubles liés à l'insuffisance du système sympathique).

Le traitement des complications motrices est un perpétuel ajustement des doses et des horaires de prise, en fonction des variations de l'état moteur de chaque patient au fil des mois.

Il faut également tenir compte, dans ces réajustements, des signes non moteurs de la maladie, notamment des fluctuations thymiques, des troubles du comportement liés au traitement, de la fatigue, des troubles sensoriels et douloureux.

Avant tout réajustement thérapeutique, il est nécessaire :

- d'envisager la part éventuelle :
 - de la qualité de la prescription médicale (précision des doses et horaires de prise) et de son respect par le patient (importance de l'explication médicale et de l'évaluation de la compréhension des patients et accompagnants principaux),
 - 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 régulière (fractionnement de la dose quotidienne en augmentant la fréquence des prises, et en diminuant la dose unitaire à la recherche de la dose minimale efficace, adaptation des horaires de prise, prescription de formes galéniques différentes).

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

- Les agonistes dopaminergiques :
 - dérivés de l'ergot de seigle (« ergopeptines ») qui demandent une surveillance cardiaque annuelle par échocardiographie (risque de survenue de valvulopathies) : bromocriptine, lisuride, surtout pergolide, prescrit uniquement en cas d'échec des autres agonistes dopaminergiques,
 - non dérivés de l'ergot de seigle : ropinirole, piribédil, pramipexole, apomorphine, rotigotine.

L'association de L-dopa à un agoniste administré à doses efficaces permet de raccourcir la durée des phases *off*.

L'injection en sous-cutané d'apomorphine permet d'interrompre rapidement une période *off* chez les patients très fluctuants en blocage moteur.

Dans les fluctuations et dyskinésies sévères, en l'absence d'indication de stimulation cérébrale profonde, un traitement par apomorphine administrée à la pompe en perfusion sous-cutanée continue et par lévodopa-carbidopa (administration entérale par sonde duodénale permanente) permet d'améliorer les fluctuations motrices et les dyskinésies.

- Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (ICOMT) :
 - l'entacapone, qui a l'intérêt d'augmenter significativement la durée des épisodes *on*, et peut souvent permettre de réduire les doses de L-dopa,
 - le tolcapone, si l'entacapone est insuffisamment efficace ou mal tolérée. La durée de traitement par tolcapone ne doit pas excéder 3 semaines en cas d'inefficacité, en raison de sa toxicité, notamment hépatique.
- Les IMAO B (sélégiline, rasagiline)

La rotigotine (NEUPRO), agoniste dopaminergique administré par voie transdermique, représente donc un moyen supplémentaire dans la prise en charge de la maladie de Parkinson à un stade avancé en adjuvant à la L-Dopa.

4.4. Population cible

La population cible de NEUPRO, dans cette extension d'indication, est représentée par les patients parkinsoniens à un stade avancé.

Cette population peut être estimée à partir des données suivantes :

- NEUPRO peut être utilisé en monothérapie à un stade précoce de la maladie de Parkinson ou à un stade avancé en association à la L-Dopa lorsque surviennent des complications motrices. NEUPRO peut donc être utilisé chez tous les patients parkinsoniens à l'exception des sujets bien contrôlés sous L-Dopa seule.
- Le nombre de patients ayant une maladie de Parkinson est estimé entre 110 000 et 145 000 patients, 80 à 90% des parkinsoniens sont traités par L-Dopa dont environ 30% des cas en monothérapie.
- Sur ces bases, le nombre de patients contrôlés par dopathérapie seule serait environ compris entre 26 000 et 40 000 patients.
- Ainsi, la population totale susceptible de recevoir un traitement par NEUPRO serait comprise entre 84 000 et 105 000 patients.
- parmi cette population, environ 25 000 ¹¹ patients sont à un stade précoce de leur maladie et pourraient être traités par NEUPRO.

Ainsi, la population cible de NEUPRO dans le traitement des stades avancés de la maladie de Parkinson est estimée entre 59 000 et 80 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

1.1.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

1.1.2. Taux de remboursement : 65%

¹¹ Avis de la Commission de la transparence NEUPRO – 31 janvier 2007