

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 juin 2015

NEUPRO 2 mg/24 h, dispositif transdermique

B/7 (CIP : 34009 373 285 0 0)

B/30 (CIP : 34009 377 209 7 7)

NEUPRO 4 mg/24 h, dispositif transdermique

B/7 (CIP : 34009 373 287 3 9)

B/30 (CIP : 34009 377 211 1 0)

NEUPRO 6 mg/24 h, dispositif transdermique

B/30 (CIP : 34009 377 213 4 9)

NEUPRO 8 mg/24 h, dispositif transdermique

B/30 (CIP : 34009 377 215 7 8)

Laboratoire UCB PHARMA SA

DCI	Rotigotine
Code ATC (2014)	N04BC09 (agoniste dopaminergique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« NEUPRO est indiqué en monothérapie (sans lévodopa) pour le traitement des signes et symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique, ou en association avec la lévodopa, quand, au cours de l'évolution de la maladie, jusqu'aux stades avancés, les effets de la lévodopa s'atténuent ou deviennent irréguliers et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effet « on-off »). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 15/02/2006 (procédure centralisée).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	N : Système nerveux N04 : Antiparkinsonien N04B : Dopaminergique N04BC : Agoniste dopaminergique N04BC09 : Rotigotine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 30/07/2010 (JO du 04/08/2010).

Lors de ses dernières évaluations, la Commission a considéré que le SMR de NEUPRO (tous dosages) était **important** :

- dans le traitement en monothérapie (sans Levodopa) des signes et symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique (avis d'inscription du 31/01/2007) ;
- dans le 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 ») (avis d'inscription du 30/04/2008).

NEUPRO 2 mg/24h, dispositif transdermique est également indiqué dans le traitement du syndrome des jambes sans repos. Dans un avis de réévaluation du 13/09/2013, la Commission a rendu un service médical rendu **modéré** dans le syndrome des jambes sans repos idiopathique seulement au stade très sévère, et insuffisant dans les autres cas. En effet, la gravité de certains effets indésirables impose de ne pas exposer des patients ayant une forme moins sévère de SJSR à ce médicament. **Mais les spécialités NEUPRO ne sont pas inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans cette indication à ce jour, les informations relatives à cette indication ne seront donc pas rapportées dans cet avis.**

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Syndrome des jambes sans repos (NEUPRO 2 mg/24 h) :
NEUPRO est indiqué dans le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique d'intensité modérée à sévère chez l'adulte.

Maladie de Parkinson (tous dosages) :

NEUPRO est indiqué en monothérapie (sans lévodopa) pour le traitement des signes et symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique, ou en association avec la lévodopa, quand, au cours de l'évolution de la maladie, jusqu'aux stades avancés, les effets de la lévodopa s'atténuent ou deviennent irréguliers et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effet « on-off »). »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Dans la maladie de Parkinson, il n'y a pas de donnée nouvelle ayant comparé la rotigotine à un autre agoniste dopaminergique (pramipexole, ropinirole). Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité versus placebo. Seules ont été prises en compte les études comparatives réalisées dans la maladie de Parkinson et aux posologies recommandées :

- Une étude de phase III contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle (étude RECOVER/SP 889)¹. Cette étude avait pour objectif d'évaluer les effets de la rotigotine sur le contrôle de la fonction motrice (score UPDRS III) le matin au réveil avant la prise de tout traitement et sur les troubles du sommeil (score PDSS 2) chez des patients atteints de la maladie de parkinson à un stade précoce ou avancé et ayant des symptômes moteurs matinaux mal contrôlés ; 81,5% de ces patients ont reçu un traitement par levodopa. Cent quatre-vingt-dix (190) patients ont reçu de la rotigotine, 97 un placebo. La titration a été obtenue en 8 semaines en débutant à 2 mg/24 h jusqu'à la dose maximale de 16 mg/24h. Cette période a été suivie d'une période d'entretien de 4 semaines. Les co-critères principaux d'évaluation des résultats ont été la composante motrice matinale évaluée par le score de l'échelle UPDRS, partie III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) le matin au réveil avant la prise de traitement et les troubles du sommeil nocturne mesurés selon l'échelle du sommeil de la maladie de Parkinson modifiée PDSS-2 (Parkinson's Disease Sleep Scale). A la fin de la période d'entretien, le score moyen UPDRS (III) a été diminué de 7,0 points chez les patients du groupe rotigotine (valeur de base 29,6) et de 3,9 points chez ceux du groupe placebo (valeur de base 32,0). Le score moyen PDSS-2 a été diminué de 5,9 points dans le groupe rotigotine (valeur de base 19,3) et de 1,9 points dans le groupe placebo (valeur de base 20,5). Les différences entre les groupes ont été statistiquement significatives (p=0,0002 et p<0,0001) pour les deux co-critères principaux d'évaluation.

¹ Trenkwalder C et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). Movement disorders. 2011; 26 (1): 90-99

- Une étude de phase IV contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle (SP 976) chez des patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique. Cette étude avait pour objectif de d'évaluer l'efficacité de la rotigotine sur les symptômes non moteurs à l'aide du score NMSS (critère principal de jugement). Sur ce critère, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes.
- Une méta-analyse de 6 études randomisées versus placebo réalisées chez des patients atteints de maladie de Parkinson à un stade précoce ou avancé². Les résultats sont cohérents avec les résultats des études versus placebo déjà analysées.

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 16 août 2012 au 15 février 2014). Aucun nouveau signal n'a été mis en évidence.

- Concernant les études cliniques, les résultats de tolérance apportent les informations suivantes :
- une étude incluse dans le Plan de Gestion de Risques européen (TRUST) avait notamment pour objectif de collecter des données sur la survenue de fibrose des valves cardiaques sous rotigotine. A la date du 27 janvier 2014, l'administration de rotigotine n'a pas été associée à une augmentation du risque de fibrose des valves cardiaques. Les résultats d'une autre étude du PGR concernant ce risque ne sont pas encore disponibles (étude ILS-002-335).
 - Dans une étude d'extension ouverte (SP 716 ; GILADI et al³) réalisée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce traités jusqu'à 6 ans par rotigotine, les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ont été : somnolence (18%), réactions au site d'application (12%), nausée (9%), œdème périphérique (7%) et chute (7%). Vingt-cinq (7%) patients ont eu des troubles du contrôle des impulsions. Soixante-cinq (17%) patients ont eu des dyskinésies. Le taux d'arrêt de traitement pour cause d'EI a été de 24% à 6 ans. Dans une autre étude d'extension (SP 702 ; Elmer LW et al.⁴) chez des patients également à un stade précoce, les EI les plus fréquemment rapportés jusqu'à 6 ans de traitement ont été : somnolence (23%), chutes (17%), œdèmes périphériques (14%), nausée (12%) et réactions au site d'application (12%). Cinquante-trois (25%) patients ont eu des dyskinésies. Le taux d'arrêt de traitement pour cause d'EI a été de 24% à 6 ans.
 - Les résultats de deux études d'extension ouvertes (SP 516 et SP 715) réalisées chez des patients à un stade avancé de la maladie de Parkinson et traités par rotigotine sont également disponibles (LeWitt PA et al⁵). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été des effets dopaminergiques : somnolence (18-25%/patient-année), insomnie (5-7%/patient-année), dyskinésies (4-8%/patient-année), hallucinations (4-8%/patient-année) ou liés à l'application du patch : réactions au site d'application (14-15%/patient-année). L'incidence des troubles du contrôle des impulsions a été de 6% dans l'étude SP516 et de 8% dans l'étude SP715.
 - Une étude transversale a analysé entre juillet 2012 et avril 2013 la prévalence des troubles du contrôle des impulsions chez 233 patients traités par agonistes dopaminergiques

² Zhou CQ et al. Rotigotine Transdermal patch in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Plos One 2013;8: 1-9.

³ Giladi N, Boroojerdi B, Surmann E. The safety and tolerability of rotigotine transdermal system over a 6-year period in patients with early-stage Parkinson's disease. J Neural Transm 2013;120:1321-9.

⁴ Elmer LW, Surmann E, Boroojerdi B, Jankovic J. Long-term safety and tolerability of rotigotine transdermal system in patients with early-stage idiopathic Parkinson's disease: a prospective, open-label extension study. Parkinsonism Relat Disord 2012;18:488-93.

⁵ LeWitt PA et al. Rotigotine transdermal system for long-term treatment of patients with advanced Parkinson's disease: results of two open-label extension studies, CLEOPATRA-PD and PREFER. J Neural Transm 2013;120:1069-81.

(pramipexole, ropinirole, rotigotine) depuis au moins 6 mois (étude Garcia-Ruiz PJ et al⁶). Les troubles du contrôle des impulsions ont été évalués à l'aide du score au questionnaire QUIP. Les résultats suggèrent que le traitement par pramipexole et ropinirole administrés par voie orale est associé à un risque plus élevé de survenue de troubles du contrôle des impulsions que le traitement par rotigotine administré par voie transdermique ($p < 0,01$).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission du 30/04/2008 dans le traitement de la maladie de Parkinson, des modifications de RCP ont été réalisées dans les rubriques « effets indésirables » et « mises en garde et précautions d'emploi ». Les ajouts suivants ont été faits :

Section 4.8 « Effets indésirables » :

- « vomissements et céphalées chez plus de 10% des patients traités par NEUPRO » (Rectif. AMM du 29/08/2008)
- « Surveillance depuis la commercialisation : à ce jour, les données issues de la surveillance après commercialisation sont comparables avec le profil d'effets indésirables observés au cours des essais cliniques ». (Rectif. AMM du 24/08/2011)
- « désorientation, angioœdème et œdème de la langue et des lèvres » avec une fréquence indéterminée (Rectif AMM du 27/05/2013)
- « élévation de la créatinine phosphokinase (CPK) » (Rectif AMM du 19/11/2014).

Section 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

- « NEUPRO contient du métabisulfite de sodium, un sulfite susceptible d'entraîner des réactions de type allergique y compris symptômes anaphylactiques avec engagement du pronostic vital ou épisodes asthmatiformes moins sévères, chez certaines personnes prédisposées » (Rectif AMM du 29/08/2008)
- « Les patients doivent être surveillés de façon régulière à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions ». ...« des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez des patients traités par agonistes dopaminergiques, y compris la rotigotine. Une réduction de la dose ou un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés si de tels symptômes apparaissent ». (Rectif AMM du 14/01/2013)
- « Des troubles de la pensée et du comportement ont été rapportés et peuvent consister en des manifestations variées incluant idées paranoïaques, idées délirantes, hallucinations, confusion, comportement de type psychotique, désorientation, agressivité, agitation et délire ». (Rectif AMM du 27/05/2013)
- « L'incidence de certains effets indésirables dopaminergiques tels que les hallucinations, les dyskinesies et les œdèmes périphériques est généralement plus importante lors de l'administration en association avec la L-dopa chez les patients souffrant de maladie de Parkinson. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription de rotigotine ». (Rectif AMM du 19/11/2014).

► Au total, ces données confirment que les risques d'effets indésirables déjà identifiés sous rotigotine ; comme les autres agonistes dopaminergiques, la rotigotine est associée à des effets indésirables graves (notamment troubles de la pensée, du comportement et du contrôle des impulsions) justifiant une surveillance attentive de leur apparition par le prescripteur par un suivi régulier des patients.

⁶ Garcia-Ruiz PJ et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85(8):840-4.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2014), NEUPRO a fait l'objet de 28 029 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

NB. Le laboratoire a présenté des données provenant de cinq études observationnelles, non contrôlées, multicentriques, réalisées en Allemagne (4 études) ou en Espagne (1 étude) chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et traités par NEUPRO. Il s'agit d'études d'utilisation. Les résultats de ces études dont l'objectif était de décrire l'utilisation de la rotigotine dans le traitement de la maladie de Parkinson ne sont pas commentés ; on ne sait pas si ces données d'utilisation sont transposables à la France.

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.^{7, 8, 9, 10}

Depuis la dernière réinscription par la Commission du 30 avril 2008, la place de NEUPRO 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 30/04/2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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-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.

► NEUPRO est un traitement à visé symptomatique.

► Le rapport efficacité/effet indésirables de la rotigotine dans le traitement de la maladie de Parkinson reste moyen.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► NEUPRO est un traitement de 1^{ère} intention au stade précoce de la maladie ou de 2^{ème} intention au stade avancé de la maladie.

7 Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol 2013;20:5-15.

8 Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Early (uncomplicated) Parkinson's disease. http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/EFNS_guideline_2011_Early_uncomplicated_Parkinsons_disease.pdf

9 Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Late (complicated) Parkinson's disease.

http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/EFNS_guideline_2011_Late_complicated_Parkinsons_disease.pdf

10 Haute Autorité de Santé. Guide Parcours de Soins - Maladie de Parkinson. (Juin 2014)

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201204/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEUPRO reste important dans l'indication de l'AMM.

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 dans l'indication de l'AMM.

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.