



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 mars 2010

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 25 mai 2005 (JO du 1^{er} juin 2005)

ADARTREL 0,25 mg comprimé pelliculé
Boîte de 12 (391 839-4)

ADARTREL 0,5 mg comprimé pelliculé
Boîte de 28 (391 840-2)

ADARTREL 1 mg comprimé pelliculé
Boîte de 28 (364 452-5)

ADARTREL 2 mg comprimé pelliculé
Boîte de 28 (391 844-8)

Laboratoire GlaxoSmithKline

Ropinirole (chlorhydrate de)
Liste I
Code ATC : N04BC04

Date de l'AMM : 30 juin 2004 (procédure de reconnaissance mutuelle)
(Pays rapporteur : France)

Date du dernier rectificatif : 1^{er} juillet 2009

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.
Le renouvellement conjoint des spécialités REQUIP fait l'objet d'un avis séparé.

Indication thérapeutique :

« Traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique modéré à sévère (cf. Pharmacodynamie). »

Il est précisé dans la rubrique Pharmacodynamie : « ADARTREL doit être seulement prescrit aux patients présentant un syndrome des jambes sans repos idiopathique modéré à sévère. Les patients ayant un syndrome des jambes sans repos idiopathique modéré à sévère se plaignent généralement d'insomnie ou de gêne sévère au niveau des membres. »

Note : rappel du libellé de 2004 : « Traitement du syndrome des jambes sans repos (SJSR) idiopathique modéré à sévère, responsable de perturbations du sommeil et/ou d'un retentissement négatif sur la vie quotidienne, familiale, sociale et/ou professionnelle. »

Posologie : cf. R.C.P.
(nouveau libellé en caractère gras)

Adulte : la posologie doit être adaptée individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Le ropinirole doit être administré au moment du coucher mais pas plus de 3 heures avant celui-ci. **Le ropinirole peut être pris au cours du repas afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.**

Instauration du traitement (semaine 1) : la dose initiale recommandée est de 0,25 mg, une fois par jour (comme indiqué ci-dessous) pendant deux jours. Si cette dose est bien tolérée, elle sera augmentée à 0,5 mg, une fois par jour jusqu'à la fin de la première semaine.

Poursuite du traitement (à partir de la semaine 2) : après la phase d'instauration du traitement, la dose quotidienne sera augmentée jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique optimale. Dans les essais cliniques, la dose moyenne utilisée chez les patients ayant un syndrome des jambes sans repos modéré à sévère a été de 2 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée jusqu'à 1 mg une fois par jour à la deuxième semaine. **La dose peut ensuite être augmentée de 0,5 mg par semaine sur les deux semaines suivantes, jusqu'à atteindre une dose de 2 mg une fois par jour. Chez certains patients, pour obtenir une amélioration optimale, la dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à 4 mg au maximum, en une prise par jour. Au cours des essais cliniques, la dose a été augmentée de 0,5 mg par semaine jusqu'à atteindre la dose de 3 mg une fois par jour, puis de 1 mg jusqu'à atteindre la dose maximale recommandée de 4 mg une fois par jour, comme le montre le tableau 1.**

Des doses supérieures à 4 mg une fois par jour n'ont pas été étudiées chez les patients ayant un syndrome des jambes sans repos.

Semaine	2	3	4	5*	6*	7*
Dose quotidienne (mg/jour en 1 prise)	1	1,5	2	2,5	3	4

* pour atteindre une amélioration optimale chez certains patients

La réponse du patient au ropinirole devra être évaluée après 3 mois de traitement (cf Pharmacodynamie). A la fin de cette période, la dose prescrite et la nécessité de continuer le traitement devront être réévaluées. Si le traitement est interrompu pendant plus de quelques jours, la reprise du traitement devra se faire selon le même schéma posologique décrit plus haut.

Enfant et adolescent : ADARTREL n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de tolérance et d'efficacité.

Sujet âgé : la clairance du ropinirole est diminuée chez les patients de plus de 65 ans. Les augmentations de dose seront plus progressives et adaptées en fonction de la réponse clinique.

Insuffisant rénal : Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

Données de prescriptions : selon les données IMS-EPPM (cumul mobil annuel novembre 2009), cette spécialité a fait l'objet de 168 000 prescriptions tous dosages confondus. Elle a été prescrite dans 43% des cas en tant qu'«antitremorique», dans 13% des cas en tant qu'«antidépresseur».

Données provenant des études post-inscription : lors du précédent avis ADARTREL (22 décembre 2004), une étude post-inscription a été demandée : « La Commission de la transparence souhaite que le laboratoire réalise une étude afin d'apprécier l'écart entre la population cible et la population rejointe en raison notamment, de l'existence potentielle :

- d'une médicalisation de patients dont la sévérité de l'atteinte a été mal évaluée
- d'une prise en charge médicale mal adaptée des patients pour qui cette plainte constitue une expression somatique d'un trouble de nature psychiatrique nécessitant un traitement spécifique.

Il serait souhaitable de répéter ce recueil de données de façon à décrire l'évolution des pratiques.

La Commission souhaite réexaminer ces spécialités au vu des résultats de l'étude à 1 an. »

Cette étude n'a pas été mise en place par le laboratoire malgré la validation de son protocole par le groupe ISPEP le 8 avril 2008 et une lettre de relance de la Commission datée du 15 octobre 2008.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

- Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques.

Néanmoins, depuis le précédent avis de la Commission (2004), il est fait état des résultats de deux nouvelles études cliniques dans le RCP d'ADARTREL (cf. résumé de ces données en note).

Les résultats d'une étude post-AMM (ROR104836) à 12 et 26 semaines chez des patients ayant un score IRLS ≥ 24 (International Restless Syndrome rating Scale), demandée par le CHMP (Europe) dans le cadre d'une procédure d'arbitrage est aussi en cours d'évaluation par les Autorités d'enregistrement (cf. annexe).

- Les données de pharmacovigilance (post commercialisation) ont abouti à une modification de l'information (RCP) concernant la tolérance d'ADARTREL :

Les rubriques « Mises en garde et effets indésirables » font désormais mention des informations suivantes :

- « Une **aggravation paradoxale des symptômes du Syndrome des jambes sans repos**: début plus précoce (augmentation) et réapparition des symptômes tôt le matin (rebond en début de matinée) peuvent être observés lors du traitement par ropinirole. Dans ce cas, ce traitement devra être réévalué et une adaptation de la posologie ou un arrêt du traitement devront être envisagés ».

- Des **troubles du contrôle des impulsions** incluant le jeu pathologique et l'hypersexualité, et une **augmentation de la libido**, ont été décrits chez des patient traités par agonistes dopaminergiques, y compris le ropinirole principalement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Ces troubles ont été rapportés spécialement à doses élevées et étaient généralement réversibles lors de la diminution de la dose ou de l'arrêt du traitement. Dans quelques cas, d'autres facteurs étaient présents tels que des antécédents de comportements compulsifs.

Note. Les agonistes dopaminergiques ont fait l'objet d'une lettre adressée par l'Afssaps aux prescripteurs en juillet 2009 concernant un effet indésirable commun à la classe des agonistes dopaminergiques : le trouble du contrôle des impulsions¹. Cet effet indésirable a été principalement observé chez des patients traités pour une maladie de Parkinson avec des posologies élevées ou lors d'association de plusieurs médicaments dopaminergiques. L'indication concernait exceptionnellement le traitement d'une maladie endocrinienne.

- Des **réactions d'hypersensibilité** (incluant urticaire, angioedème, éruption cutanée, prurit).

- Des **réactions psychotiques** (autres que des hallucinations) incluant délires, illusions, paranoïa ont été observées.

Les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte².

Au total, les modifications du RCP depuis le précédent avis (effets indésirables) et les résultats de l'étude post-AMM confirment que la taille d'effet est faible et de la nécessité de disposer des résultats de l'étude post-inscription permettant de s'assurer du bon usage d'ADARTREL et de valider la stratégie thérapeutique proposée (médicament pouvant être utile à la prise en charge des patients uniquement dans les formes très sévères).

La Commission attire l'attention de la DGS, de la DSS et du CEPS sur le fait que cette étude demandée en décembre 2004 n'a pas été réalisée, ce qu'elle considère comme un manquement.

¹ Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions. Afssaps – lettre aux professionnels de santé – pharmacovigilance – 29 juillet 2009

² Allen RP et al. (a). Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology - A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health Sleep Medicine 2003;4(2):101-119.

Conclusion : dans ces conditions, la Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'attente des résultats de l'étude post-inscription demandée par la Commission depuis décembre 2004 :

- dans les formes très sévères du syndrome des jambes sans repos : patient présentant des perturbations importantes du sommeil et/ou un retentissement négatif notable sur la vie quotidienne, familiale, sociale et/ou professionnelle, et score IRLS supérieur ou égal à 31.
- sous condition que la prescription initiale médicale soit réalisée par un neurologue ou un médecin spécialiste exerçant dans un centre du sommeil.

Notes

Nouvelles données cliniques d'efficacité apparaissant à la rubrique « pharmacodynamie » du RCP depuis le précédent avis de la Commission

La rubrique « propriétés pharmacodynamiques » fait état de quatre études randomisées d'efficacité (contre deux évaluées dans le dernier avis de la Commission) :

« Dans quatre études randomisées sur 12 semaines évaluant le ropinirole versus placebo chez des patients présentant un syndrome des jambes sans repos, les effets sur les scores de l'échelle IRLS ont été comparés à la 12^{ème} semaine par rapport à l'état initial. La dose moyenne de ropinirole chez les patients modérés à sévères était de 2 mg/jour. Dans une analyse regroupée de ces quatre études chez les patients présentant un syndrome des jambes sans repos modéré à sévère, la différence ajustée entre les deux groupes de traitement pour le score de l'échelle IRLS, à la semaine 12, en analyse LOCF (Last Observation Carried Forward) dans la population en intention de traiter a été, entre l'état initial et la semaine 12, de -4,0 points (IC95 % [-5,6 ; -2,4], $p < 0,0001$). Chez ces patients, le score moyen d'IRLS est passé de 28,4 à 13,5 dans le groupe ropinirole et de 28,2 à 17,4 dans le groupe placebo. »

« Il n'existe pas de données suffisantes pour démontrer l'efficacité à long terme du ropinirole dans le syndrome des jambes sans repos. »

« L'analyse regroupée des données des quatre études randomisées sur 12 semaines évaluant le ropinirole versus placebo chez des patients présentant un syndrome des jambes sans repos modéré à sévère, a montré que les patients traités par ropinirole ont présenté une amélioration significative par rapport au placebo sur les domaines de l'échelle MOS Sleep (Medical Outcome Study Sleep) (Scores de 0 à 100 pour chaque domaine excepté pour la quantité de sommeil). Les différences ajustées entre les bras ropinirole et placebo ont été : de -15,2 (IC 95 % [-19,37 ; -10,94] ; $p < 0,0001$) pour les troubles du sommeil, de 0,7 heure (IC95 % [0,49 ; 0,94] ; $p < 0,0001$) pour la quantité de sommeil, de 18,6 (IC95% [13,77 ; 23,45] ; $p < 0,0001$) pour la qualité du sommeil et de -7,45 (IC95 % [-10,86 ; -4,23] ; $p < 0,0001$) pour la somnolence diurne.

Un phénomène de rebond suivant l'interruption du traitement par ropinirole ne peut pas être exclu (rebond de fin de traitement). Au cours des essais cliniques, bien que le score moyen total de l'IRLS, 7 à 10 jours après arrêt de traitement ait été plus élevé chez les patients traités par ropinirole comparativement aux patients sous placebo, la sévérité des symptômes à l'arrêt du traitement n'a généralement pas été supérieure à celle observée lors de leur état initial.

Dans les études cliniques, la plupart des patients étaient d'origine caucasienne. »

Des données récentes post-AMM sont en cours d'évaluation par l'Afssaps (cf. ANNEXE)

Rappel : le 15 décembre 2004, suite à une saisine de l'Espagne et des Pays Bas, une procédure d'arbitrage a été débutée pour ADARTREL. Elle a abouti, le 15 septembre 2005, à un avis favorable à l'octroi d'une AMM « sous conditions essentielles pour un usage sûr et efficace du médicament ».

La firme s'est engagée à débiter en février 2006 un « essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, en groupes parallèles pour évaluer l'efficacité et la tolérance du ropinirole pendant 26 semaines et pour évaluer ensuite l'incidence de l'augmentation et des phénomènes de rebond pendant une période de traitement de 40 autres semaines en ouvert chez des patients souffrant du syndrome des jambes sans repos modéré à sévère ».

Les résultats de l'étude sont disponibles et font l'objet d'une évaluation par les Autorités d'enregistrement.

Autres données du RCP : étude de l'effet du ropinirole sur la repolarisation cardiaque

« Une étude conduite chez des volontaires sains, hommes et femmes, recevant les doses 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 4 mg de ropinirole comprimé pelliculé (à libération immédiate) une fois par jour a montré, par rapport au placebo, une augmentation maximum de la durée de l'intervalle QT de 3,46 millisecondes (meilleur estimateur de la vraie différence) à la dose de 1 mg. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le plus grand effet moyen était inférieure à 7,5 millisecondes. L'effet du ropinirole à des doses plus élevées n'a pas été systématiquement évalué.

Les données cliniques disponibles issues de l'étude sur l'intervalle QT ne permettent pas d'indiquer un risque de prolongation de l'intervalle QT pour des doses de ropinirole supérieures à 4 mg/jour. »

Conditionnements :

- B/12 : adapté aux conditions de prescription.
- B/28 : non adaptés aux conditions de prescription.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

Taux de remboursement : sans objet.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé publique