

AVIS DE LA COMMISSION

22 décembre 2004

ADARTREL 0,25 mg comprimé pelliculé
Boîte de 12

ADARTREL 0,5 mg comprimé pelliculé
ADARTREL 1 mg comprimé pelliculé
ADARTREL 2 mg comprimé pelliculé
Boîte de 28

Laboratoires GLAXOSMITHKLINE

ropinirole

Liste I

Date de l'AMM (nationale): 30 juin 2004

Motif de la demande :

Inscription des spécialités sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités dans la population des patients ayant un syndrome des jambes sans repos (SJSR) idiopathique **sévère**, responsable de perturbations du sommeil et/ou d'un retentissement négatif sur la vie quotidienne, familiale, sociale et/ou professionnelle.

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ropinirole

1.2. Originalité

- première spécialité indiquée dans le traitement du syndrome des jambes sans repos
- le ropinirole est un agoniste dopaminergique commercialisé sous le nom REQUIP dans l'indication du traitement de la maladie de Parkinson (AMM du 8 juillet 1996). La posologie dans le traitement de la maladie de Parkinson est plus élevée (de 3 mg par jour à 24 mg en fonction de la réponse thérapeutique) que pour l'indication évaluée ici.

1.3. Indication

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.

1.4. Posologie

Voie orale.

Adultes

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.

Instauration du traitement (semaine 1) : la dose initiale recommandée est de 0,25 mg, une fois par jour pendant les deux premiers jours. Si la 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. La dose sera augmentée selon le schéma posologique figurant dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : Schéma posologique recommandé

Semaine	2	3	4	5	6	7
Dose quotidienne (mg/jour en une prise)	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	4,0

Chez certains patients, une amélioration peut être observée au terme de la première semaine de traitement, cependant il est nécessaire d'augmenter la posologie jusqu'à la dose optimale d'entretien.

La dose moyenne au cours des essais cliniques a été d'environ 2 mg une fois par jour.

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.

Si le traitement est interrompu pendant plus de quelques jours, la reprise du traitement devra se faire selon le schéma décrit plus haut.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

N	:	système nerveux
04	:	antiparkinsonien
B	:	dopaminergiques
C	:	agonistes dopaminergiques
04	:	ropinirole

2.2. Médicaments de comparaison

ADARTREL est la seule spécialité indiquée dans le traitement de cette pathologie.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Quatre études d'efficacité versus placebo ont été présentées :

- 2 études ayant comparé l'efficacité du ropinirole versus placebo pendant 12 semaines chez des patients avec SJSR (études 190¹ et 194)
- 1 étude de polysomnographie² ayant comparé pendant 12 semaines l'efficacité du ropinirole à celle du placebo chez les patients ayant un syndrome des jambes sans repos avec mouvements périodiques des jambes durant le sommeil (étude 191)
- 1 étude ayant évalué le maintien de l'efficacité du ropinirole par rapport au placebo (évaluation des rechutes après arrêt du traitement)

¹ C Trenwalker et al. Ropinirole in the treatment of Restless legs syndrome : results from TREAT RLS 1, a 12 week randomised placebo-controlled study in 10 european countries. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004 ;57:92-97.

² R. Allen. Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. Sleep 2004 ; 27 ;5 p907- 914.

Le dossier comporte aussi 2 études ouvertes de suivi ayant visé à évaluer la tolérance du ropinirole pendant 52 semaines, pour lesquelles des rapports intermédiaires sont présentés.

3.1. Efficacité

La méthodologie des 3 études d'efficacité ropinirole versus placebo a été la même : étude randomisée, double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique pendant 12 semaines.

Dans les 3 études, la posologie du ropinirole a été variable en fonction de la réponse au traitement : de 0,25 mg par jour en une prise jusqu'à un maximum de 4 mg par jour à la 8^{ème} semaine (palier minimum d'une semaine). Aucune modification ne pouvait intervenir après la 8^{ème} semaine, afin de respecter une durée de traitement à dose fixe d'au moins 4 semaines.

La prise devait se situer entre 3 heures au maximum avant le coucher et 1 h après.

3.1.1 Etudes 190 et 194

Objectif : évaluation de l'efficacité du ropinirole par rapport au placebo dans le traitement des patients ayant un syndrome des jambes sans repos.

Critères d'inclusion :

1) diagnostic du SJSR selon les 4 critères de l'IRSSG³ (traduction française)

- Besoin impérieux de bouger les membres, souvent associé à des sensations inconfortables et désagréables. Les membres supérieurs et les autres parties du corps sont parfois concernés ;
- Besoin impérieux de bouger les membres apparaissant ou s'aggravant lors des périodes de repos ou d'inactivité, particulièrement dans la position allongée ou assise ;
- Besoin impérieux de bouger les membres, soulagé ou en rémission grâce à des mouvements, tels que la marche ou l'étirement, au moins temporairement et aussi longtemps que dure l'activité ;
- Besoin impérieux de bouger les membres apparaissant ou s'aggravant nettement le soir ou la nuit (rythme circadien).

2) au moins 15 nuits avec symptômes au cours du dernier mois

3) un score de sévérité de la pathologie d'au moins 15 sur 40 sur l'échelle IRLS⁴

Les patients avec SJSR secondaire ou ceux ayant des symptômes dans la journée n'ont pas été inclus dans les essais.

Critères d'efficacité

Critères principaux :

- variation du score de l'échelle IRLS entre l'état initial et la semaine 12.
- proportion de patients « très fortement améliorés » ou « fortement améliorés » sur la CGI-I⁵ à S12
- évaluation après 1 semaine de traitement de ces 2 critères

Critères secondaires :

- qualité du sommeil (échelle MOS-sleep⁶)

³ International Restless Legs Syndrome Study Group.

⁴ IRLS Internationale Restless Legs syndrome Rating Scale. Echelle composée de 10 questions cotées de 0 à 4. Le score final varie de 0 à 40, le score le plus élevé correspondant à une atteinte plus sévère.

⁵ Clinical Global Impression-Improvements (score 1 et 2)

- qualité de vie du SJSR (échelle RLS QoL et SF 36)
- productivité au travail et altération de la qualité de vie. : WPAI work productivity ans Activity Impairment)

Résultats :

Dans ces 2 études, 22% des patients traités par ropinirole ont arrêté le traitement, versus 21% dans le groupe placebo.

Critères principaux :

Score de sévérité

	Etude 190		Etude 194	
	Placebo (n=138)	Ropinirole (n=146)	Placebo (n= 135)	Ropinirole (n=131)
Score à l'inclusion	25,2	24,4	24,8	23,6
Score à S12	17,1	13,5	15,8	12,7
Différence ajustée	8	11	8,7	11,2
Différence intergroupe	- 3 [-5 ; -1] (p < 0,0036)		- 2,5 [-4,6 ; -0,4] (p<0,0197)	

Dans les 2 études la différence a été significative en faveur du ropinirole ; à noter un effet placebo important et une différence absolue modeste entre les 2 groupes (environ 3 points).

Une analyse poolée des résultats des études 190 et 194 (93 patients), réalisée dans le sous-groupe des patients dont la pathologie a été évaluée «très sévère » au regard du score IRLSS (score supérieur ou égal à 31 à l'inclusion) au moment de l'inclusion, a montré une amélioration significative du score de sévérité d'environ 6 points dans le groupe ropinirole par rapport au groupe placebo .

Score CGI- I

	Etude 190		Etude 194	
	Placebo (n=138)	Ropinirole (n=146)	Placebo (n= 135)	Ropinirole (n=131)
Nombre de patients ayant un score CGI-I fortement amélioré ou très fortement amélioré (score 1 ou 2) à S12	40,9%	53,4%	39,6%	59,5%
OR	1,7 [1 ; 2,7] (p=0,0416)		2,3 [1,4 ; 3,8] (p=0,0010)	

Dans les 2 études, la différence a été significative en faveur du ropinirole. La différence absolue sur le nombre de patients « fortement » ou « très fortement améliorés » entre le groupe traité et le groupe placebo a été de 12,5% dans l'étude 190 et de 20% dans l'étude 194.

⁶ Medical Outcome Study –Sleep. Echelle évaluant 4 domaines du sommeil à partir de 12 questions : somnolence diurne, les perturbations du sommeil ; la quantité de sommeil et la qualité du sommeil. Chaque item est coté de 0 à 100

Score IRLS et CGI-I évalués après 1 semaine de traitement :

	Etude 190		Etude 194	
Score IRLS	Placebo (n=138)	Ropinirole (n=146)	Placebo (n= 135)	Ropinirole (n=131)
Différence ajustée entre l'état initial et la première semaine de traitement	5,1	8,2	4,8	8,4
Différence intergroupe	3,1 [-4,7 ; -1,4] (p=0,0004)		-3,5 [-5,3 ; -1,8] (p<0,0001)	
Nombre de patients ayant un score CGI-I fortement amélioré ou très fortement amélioré (score 1 ou 2) à S1	13,1%	34,2%	16,4%	36,6%
OR	3,7 [2 ; 6,9] (p< 0,0001)		3 [1,7 ; 5,3] (p=0,0003)	

Dans les deux études, la différence sur ces 2 critères a été significative en faveur du ropinirole dès la première semaine de traitement. L'amplitude de cette différence a été comparable à celle observée après 12 semaines de traitement (3 points de différence sur le score IRLS, 20% sur le nombre de patients avec score CGI-I de 1 ou 2).

Critères secondaires :

- Concernant le sommeil :

Dans les 2 études, les paramètres : quantité du sommeil, qualité du sommeil, somnolence diurne et troubles du sommeil (mesurés par l'échelle MOS-sleep), ont été améliorés chez les patients du groupe traité par ropinirole par rapport aux patients du groupe placebo.

- Concernant l'évaluation de la qualité de vie :

mesurée par l'échelle spécifique RLS QoL, la qualité de vie a été améliorée chez les patients traités par ropinirole ; évaluée par l'échelle SF 36, l'amélioration observée en faveur du ropinirole a été partielle (différence uniquement sur certains items) dans une étude, et non significative dans l'autre étude. Il n'a pas été noté de différence entre les 2 groupes sur la qualité de vie mesurée par le WPAI questionnaire.

Tolérance

Les nausées ont représenté l'effet indésirable le plus fréquent dans les 2 études (38% des patients sous ropinirole contre 8% sous placebo). La fréquence des vomissements a été de l'ordre de 12% dans le groupe ropinirole et de 2% dans le groupe placebo). La somnolence (environ 10% contre 5% groupe placebo), la fatigue (15,3% versus 6,6%), et des vertiges (15,3% versus 4,4%) ont également été rapportés.

Cependant les arrêts de traitement en raison d'effet indésirable ont été peu nombreux : 14 patients du groupe traité (9,6%) contre 5 (3,6%) dans le groupe placebo pour l'étude 190 et de l'ordre de 6% dans les 2 groupes dans l'étude 194.

Conclusion

Ces 2 études versus placebo ont montré l'efficacité du ropinirole sur l'amélioration symptomatique subjective des patients (score IRLS, échelle CGI-I) dès la première semaine de traitement. Cependant, les différences observées entre les 2 groupes ont été modestes au regard de l'importance de l'effet placebo.

3.1.2 Etude de polysomnographie

Objectif : évaluation, après 12 semaines de traitement, de l'efficacité du ropinirole versus placebo chez les patients ayant un SJSR avec des mouvements périodiques des membres au cours du sommeil (PLMS)⁷.

Critères d'inclusion :

- SJSR diagnostiqué selon les 4 critères de l'IRLSSG (cf supra)
- Au moins 15 nuits symptomatiques au cours du dernier mois
- Score d'au moins 15 sur l'échelle IRLS
- Index des mouvements périodiques des jambes (PLMI) supérieur à 5 par heure
- Plaintes des patients avec troubles du sommeil

Efficacité

Critères d'évaluation :

Critère principal :

- variation du nombre de mouvements périodiques des jambes par heure entre la valeur après 12 semaines de traitement et la valeur à l'inclusion (PLMI)

Critères secondaires :

- variation du nombre de mouvements périodiques des jambes avec éveils par heure entre la valeur après 12 semaines de traitement et la valeur à l'inclusion (PLMAI⁸)
- différence du score IRLS entre le score à S12 et le score à l'inclusion.
- proportion de patients répondeurs sur l'échelle CGI-I (score 1 et 2)
- paramètres du sommeil : délai d'endormissement, durée, qualité, troubles, architecture du sommeil (stade), efficacité du sommeil (échelle MOS-sleep ou polysomnographie en fonction des critères)
- qualité de vie à partir du questionnaire IRL QoL et du SF-36
- productivité : (WPAI Work Productivity and Activity Impairment)

Résultats :

65 patients ont été inclus dans l'étude. Quatre patients sont sortis d'étude dans le groupe ropinirole contre 6 dans le groupe placebo.

⁷ Periodic Limb Movement during Sleep (ancienne appellation myoclonies nocturnes) : définition précisée en 1982 par Coleman correspondant à une séquence d'au moins 4 contractions musculaires durant de 0,5 à 5 secondes, d'amplitude égale ou supérieure à 25% de la valeur de base et survenant par intervalle de 5 à 90 secondes.

⁸ Periodic Limb Movement Arousal Index, PLMAI

Critère principal : score PLMI

	Placebo (n=33)	Ropinirole (n=32)
Score PLMI initial	39,7	47,9
Score PLMI à S12*	34,2	11,8
Différence **	5,7	32,9
Différence entre les 2 groupes à S12	- 27,2 [-39,1 ; -15,4] (p<0,001)	

* 12^{ème} semaine après traitement ** ajustement par centre et sur le score initial PLMI.

Critères secondaires :

Score PLMAI

	Placebo (n=33)	Ropinirole (n=32)
Score PLMAI initial	4,9	6,6
Score PLMAI à S12*	6,0	2,5
Différence**	+1,1	-3,3
Différence entre les 2 groupes à S12	4,3 [7,6 ; -1,1] (p< 0,0096)	

* 12^{ème} semaine après traitement ** ajustement par centre et sur le score initial PLMAI.

Pourcentage de patients avec PLMS à S12 « normalisés » (égal ou inférieur à 5/h)

Pourcentage de patients avec PLMA à S12 « normalisés »

	Placebo (n=33)	Ropinirole (n=32)
Pourcentage de patients dont le PLMS est inférieur ou égal à 5 par heure	14,8%	53,6%
Pourcentage de patients dont le PLMS est inférieur ou égal à 15 par heure	40,7%	71,4%
Pourcentage de patients sans PLMA	14,8%	35,7%
Pourcentage de patients dont le PLMA est inférieur à 2 par heure	25,9%	78,6%

Une réduction significative du nombre de mouvements périodiques des jambes durant le sommeil a été observée dans le groupe ropinirole par rapport au groupe placebo. Le pourcentage de patients avec un index PLMI inférieur à 5 a été de 53,6% dans le groupe ropinirole contre 14,8% dans le groupe placebo.

On a aussi noté un pourcentage de patients n'ayant pas eu de mouvements périodiques avec éveils plus important dans le groupe ropinirole que dans le groupe placebo.

Autres critères secondaires

Critères pour lesquels une <u>différence significative</u> en faveur du ropinirole a été observée	Critères pour lesquels une <u>différence non significative</u> en faveur du ropinirole a été observée
- Index PLMW [periodic leg movement during wakefulness]	- Score total IRLS
- Qualité du sommeil - Délai d'endormissement (MOS sleep)	- Quantité totale du sommeil - Efficience du sommeil ⁹ , perturbations du sommeil et somnolence (MOS Sleep)
- Stade 2 du sommeil (augmentation groupe ropinirole) - Stade 3 et 4 du sommeil (augmentation groupe placebo)	- stade 1 du sommeil (réduction dans les 2 groupes)
- Impact physique (SF 36)	- Autres domaines SF36 (santé mentale, impact émotionnel et condition physique)
	- Impact sur la qualité de vie (IRLS QoL)
	- Proportion de patients améliorés (CGI score 1 et 2)

Parmi les critères secondaires pour lesquels une différence a été observée en faveur du ropinirole :

- sur le nombre de mouvements périodiques par heure en période d'éveil (**score PLMW**), la différence entre le score après et avant traitement a été de - 31,6 (réduction) dans le groupe ropinirole et de + 7,9 (augmentation) dans le groupe placebo. La réduction absolue du nombre de mouvements en période d'éveil a été de 39,5 en faveur du ropinirole ($p < 0,0001$).

- le **délai d'endormissement** a été réduit dans le groupe traité. La différence entre les 2 groupes a été d'environ 10 minutes.

- la durée du **stade 2** du sommeil (sommeil lent léger) a été augmentée dans le groupe ropinirole par rapport au groupe placebo mais la durée des **stades 3 et 4** (sommeil lent profond) a été plus importante dans le groupe placebo.

- la **qualité du sommeil** évaluée par l'échelle MOS-sleep (échelle de 0 à 100), a été améliorée après 12 semaines de ropinirole par rapport au placebo (17 points versus 4,9). La différence a donc été de 12 points entre les 2 groupes.

Parmi les critères secondaires pour lesquels il n'a pas été montré de différence significative entre les deux groupes:

- la proportion de **patients répondeurs** (patients fortement améliorés ou très fortement améliorés) a été, après 12 semaines de traitement, de 53% dans le groupe ropinirole et de 51,5% dans le groupe placebo, (différence non significative).

- la quantité totale de sommeil a été plus importante de 20 minutes dans le groupe ropinirole que dans le groupe placebo, mais cette différence n'est pas significative.

⁹ Définie comme le temps passé endormi alors que le sujet est alité.

- pour les items « perturbations du sommeil » et « somnolence diurne » évalués sur l'échelle MOS-Sleep, la différence n'est pas significative entre les 2 groupes.

- Il n'a pas été montré de différence sur la **qualité de vie** entre les 2 groupes : amélioration de 11,8 points sous ropinirole et de 9 points sous placebo sur l'échelle spécifique IRLS (différence non significative) ; la mesure de la qualité de vie par le SF-36 a rapporté des résultats comparables (différence non significative entre les 2 groupes).

Effets indésirables :

Le profil des effets indésirables observés a été celui des agonistes dopaminergiques avec, pour les effets les plus fréquents, des effets gastro-intestinaux et neuropsychiques.

Le nombre d'effets indésirables considérés comme liés au traitement a été plus important dans le groupe ropinirole que dans le groupe placebo (71,9% versus 27,3%). Les nausées et vomissements ont été les plus fréquemment rapportés.

Conclusion

Cette étude, réalisée sur un petit nombre de sujets, a montré que le ropinirole était plus efficace que le placebo sur les critères :

- réduction du nombre de mouvements périodiques des jambes durant le sommeil (PLMI).
- réduction de l'index des mouvements périodiques des jambes avec éveils (PLMAI) pendant le sommeil
- réduction des mouvements périodiques alors que le patient est éveillé (PLMW).

Le nombre de patients « sans mouvements périodiques des jambes avec éveils » a été de 35% dans le groupe ropinirole et de 15% dans le groupe placebo.

Sur les critères subjectifs secondaires, l'amélioration a été partielle :

le délai d'endormissement et la qualité du sommeil ont été améliorés mais la quantité de sommeil global, la somnolence et les perturbations au cours du sommeil n'ont pas été améliorés sous ropinirole.

Par ailleurs, le nombre de patients répondeurs sur l'échelle CGI-I n'a pas été différent entre les 2 groupes et il n'a pas été montré de différence sur la qualité de vie des patients entre les 2 groupes.

Les nausées ont représenté l'effet indésirable le plus fréquent, rapporté par environ 30% des patients du groupe ropinirole contre 15% des patients du groupe placebo.

3.1.3 Etude de maintien d'efficacité

Objectif de l'étude : évaluation du maintien de l'efficacité après arrêt du traitement par ropinirole.

Schéma de l'étude : Après une période de traitement de 24 semaines par ropinirole en simple aveugle, les patients considérés comme répondeurs (amélioration d'au

moins 6 points sur l'échelle SJSR par rapport au score initial) ont été randomisés dans l'un des groupes, placebo ou ropinirole, pour une période de traitement de 12 semaines en double aveugle.

Traitements :

- période de simple aveugle : posologie variable du ropinirole comprise entre 0,25 mg et 4 mg par jour en fonction de la réponse au traitement. L'augmentation des doses a été possible jusqu'à la 20ème semaine de traitement.
- période de double aveugle : les patients ont reçu soit le placebo, soit le ropinirole à la posologie jugée efficace pendant la phase de simple aveugle.

Critères d'inclusion :

- 1) diagnostic du SJSR idiopathique basé sur les critères IRSSG
- 2) au moins 15 nuits symptomatiques au cours du dernier mois
- 3) un score d'au moins 15 sur l'échelle internationale SJSR

Efficacité

Critère principal : proportion de patients avec rechute pendant la période de 12 semaines en double aveugle.

La rechute avait été définie :

- soit par une augmentation d'au moins 6 points sur l'échelle SJSR (aggravation)
- soit par une sortie d'essai pour manque d'efficacité pendant la période de double aveugle.

Critères secondaires :

- délai avant rechute
- proportion de patients sortis d'essai pour manque d'efficacité
- proportion de patients ayant un score 1 et 2 sur l'échelle CGI-I (très fortement améliorés ou fortement améliorés)
- évaluation de paramètres du sommeil (échelle MOS-sleep)
- évaluation de la sévérité des symptômes (échelle IRLS)
- évaluation de la qualité de vie (questionnaire SF-36)

Résultats :

202 patients ont été inclus dans l'étude. Le score moyen initial IRLS était de 25,9.

- Période de simple aveugle :

Parmi les 202 patients inclus, 106 patients (52,4%) ont terminé la première période de 24 semaines de simple aveugle et 96 (47,5%) sont sortis d'essai. Parmi les patients ayant arrêté le traitement, l'arrêt a été lié pour 37 d'entre eux à la survenue d'effets indésirables, pour 14 à un manque d'efficacité ; 19¹⁰ ont été perdus de vue et 16 sont sortis de l'essai en raison d'une violation de protocole (traitement concomitant le plus souvent).

- Période de double aveugle :

Parmi les 106 patients ayant terminé la phase de simple aveugle, 92 patients répondeurs ont été randomisés pour la période de 12 semaines en double aveugle. Au moment de la randomisation, le score IRLS moyen des patients considérés comme répondeurs était de 8,9 dans le groupe ropinirole et de 10,4 dans le groupe placebo.

¹⁰ 17/19 ont été perdus de vue dans le centre d'Afrique du sud.

Critère principal :

	PLACEBO (n=47)	ROPINIROLE (n=45)	OR [IC]
Patients avec rechutes à S36*	26/45 (57,8%)	14/43 (32,6%)	0,33 [0,13-0,81]
Patients sans rechutes	19/45	29/43	p= 0,0156
- rechute pour augmentation du score IRLS seul	6/26	2/14	
- rechute pour manque d'efficacité seule	1/26	1/14	
- les deux	19/26	11/14	

*rechutes excluant les sorties d'essai pour d'autres motifs que pour manque d'efficacité (8 dans le groupe placebo et 3 dans le groupe ropinirole)

Après 12 semaines de traitement en double aveugle, sur les 45 patients du groupe ropinirole, 15 ont été considérés comme rechuteurs (dont 12 pour manque d'efficacité). Dans le groupe placebo, 28 des 47 patients inclus ont été considérés comme rechuteurs (dont 20 pour manque d'efficacité).

Critères secondaires :

	PLACEBO (n=47)	ROPINIROLE (n=45)	HR [IC]
Délai médian avant rechute (jour)	28	ND*	
Délai avant rechute (1er quartile) jour	25	56	0,4 [0,21 ; 0,77] p=0,006
Sorties d'essai pour inefficacité	20/39 ¹¹ (51,3%)	12/41 (29,3%)	0,4 [0,1 –0,9] p= 0,0372
Différence de score IRLS entre S24 et S36	+8,2 (18,1 à S36 10,4 à S24)	+4,1 (12,9 à S36 et 8,9 à S24)	Différence intergroupe (valeur ajustée): -4,6 [-8,6 ; -0,6] p=0,0246
Répondeurs CGI-I (score 1 et 2)	21/45 (46,7%)	31/45 (68,9%)	2,6 [1,1 ; 6,3] p=0,0298

*cette valeur n'a pu être définie du fait d'un nombre de rechutes inférieur à 50% dans le groupe ropinirole.

Délai avant rechute

Le délai médian avant rechute dans le groupe ropinirole n'a pu être calculé puisque plus de 50% des patients n'ont pas rechuté. Dans le groupe placebo ce délai a été de 28 jours, ce qui signifie que pour 50% des patients ayant été traités pendant 24 semaines, le bénéfice du traitement a été maintenu environ 1 mois après l'arrêt de celui-ci.

Le délai avant rechute du premier quartile de patients rechuteurs a été de 25 jours dans le groupe placebo et de 56 jours dans le groupe ropinirole .

Score IRLS

Les scores moyens IRLS pendant la période de double aveugle ont augmenté dans les 2 groupes (aggravation de la pathologie) mais l'augmentation a été moins importante dans le groupe ropinirole que dans le groupe placebo.

¹¹ 8 patients du groupe placebo et 4 patients du groupe ropinirole ne sont pas inclus dans l'analyse car ne répondant pas aux critères d'évaluation définis.

CGI-I :

Le nombre de sujets répondeurs sur l'échelle CGI-I a été significativement plus important dans le groupe ropinirole (68,9%) que dans le groupe placebo (46,7%).

Sur les paramètres du sommeil, l'amélioration significative à S 36 a été partielle (certains items) dans le groupe ropinirole par rapport au groupe placebo. La qualité de vie a été significativement améliorée (évaluation RLS QoL) dans le groupe ropinirole par rapport au groupe placebo ; Sur l'échelle SF-36 , seuls 4 items sur 8 ont été améliorés.

Effets indésirables

Durant la période de simple aveugle au cours de laquelle tous les patients étaient traités par ropinirole, 91% des patients ont rapporté un effet indésirable. Le nombre de patients ayant arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable a été d'environ 18% (37/202). Parmi les effets indésirables rapportés au cours de cette période, 22 ont été considérés comme graves (chez 18 patients) dont 3 ont été considérés comme liés ou possiblement liés au traitement (2 surdosages accidentels et 1 cas de fatigue).

Pendant la phase de double aveugle, 57,8% des patients du groupe ropinirole ont rapporté un effet indésirable contre 51,1% dans le groupe placebo. Une sortie d'essai pour effet indésirable a été rapportée dans le groupe ropinirole contre 2 dans le groupe placebo.

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans le groupe ropinirole et 2 cas graves ont été rapportés dans le groupe placebo.

Au cours des 2 périodes, les effets indésirables les plus fréquents ont été, par ordre décroissant de fréquence : nausées (plus de 50% des sujets en phase de simple aveugle et 17,8% en phase de double aveugle), céphalées, fatigue, vertiges.

Un phénomène « d'augmentation »¹² (correspondant à une anticipation et une aggravation paradoxale des symptômes pendant le traitement) a été observé chez 3 patients pendant la phase de simple aveugle. Ce phénomène est survenu entre 1 à 2 mois après le début du traitement.

Résultats comparés à S0, S24 et S36 :

Critère	Inclusion (n=202)	S24 (n=106)	S36 Ropinirole (n=45) Placebo (n=43)
Score IRLS (sur 40)	25,9	R : 8,9 P : 10,4	R : 12,9 P : 18,1
Sorties d'essai		47,5%	R : 33,3% P : 59,6

R= ropinirole ; P =placebo

¹² Phénomène déjà décrit avec la lévodopa standard et avec d'autres agonistes. Il conduit à augmenter les doses et à les fragmenter dans la journée. Sa physiopathologie reste à préciser.

Conclusion de l'étude :

Les patients inclus avaient un syndrome évalué « sévère » sur l'échelle IRLS (score initial de 25 sur 40).

Après 24 semaines de traitement, le nombre de rechutes évalué sur une période de 12 semaines après l'arrêt du traitement a été plus important dans le groupe placebo que dans le groupe ropinirole (57,8% versus 32,6%). L'arrêt du traitement a entraîné une rechute pour 50% des patients dans les 28 jours suivants.

L'amélioration des paramètres du sommeil et de la qualité de vie s'est maintenue jusqu'à la semaine 36 dans le groupe ropinirole, ce qui n'a pas été observé dans le groupe placebo.

Le nombre de patients ayant arrêté l'essai a été important durant la période de simple aveugle (47,5% des patients traités par ropinirole), principalement à cause d'effets indésirables ou d'un manque d'efficacité. Pendant la période de double aveugle, 15 des 45 patients traités (33%) par ropinirole ont arrêté le traitement dont 12 pour manque d'efficacité (59,6% de patients sont sortis d'essai dans le groupe placebo).

3.2. Effets indésirables

Le profil d'effets indésirables a été celui d'un agoniste dopaminergique, proche de celui observé lors de l'utilisation du ropinirole dans le traitement de la maladie de Parkinson. La fréquence des effets indésirables a cependant été moindre (la posologie est inférieure dans le SJSR).

Dans les différentes études présentées, les nausées ont été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté. Leur fréquence de survenue a été beaucoup plus importante dans le groupe traité par ropinirole (38% des patients traités) que dans le groupe placebo (8%). Elles ont été à l'origine de sorties d'essai chez 7% des patients sous ropinirole.

Les vomissements, la somnolence et les sensations vertigineuses ont été observés plus fréquemment dans le groupe ropinirole que dans le groupe placebo.

Les arrêts de traitement liés à la survenue d'un effet indésirable dans les groupes traités par ropinirole ont été de 7% dans les études sur 12 semaines (4,6% pour le placebo).

Dans les études en ouvert, environ 7,9% des patients sont sortis d'essai pour effets indésirables.

Parmi les effets indésirables graves, seuls 4 ont été considérés comme liés au ropinirole (2 surdosages accidentels, 1 cas de fatigue et 1 cas de douleurs abdominales).

Il n'a pas été observé d'accès de sommeil au cours des études présentées. Six cas (utilisation hors AMM) ont cependant été notifiés au 1^{er} décembre 2003 (4 patients avaient reçu des doses supérieures à 4 mg et 2 avaient une maladie de Parkinson associée).

Peu de cas d'aggravation des symptômes pendant le traitement ont été rapportés. La durée des études a été cependant courte et cet effet, bien que non clairement élucidé, est connu avec d'autres agonistes dopaminergiques.

3.3. Conclusion

L'efficacité du ropinirole dans le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos modéré à sévère a été évaluée dans 4 études principales versus placebo dont une étude de polysomnographie.

Les patients effectivement inclus dans les études avaient une symptomatologie évaluée sévère au regard de l'IRLS (score moyen de l'ordre de 25).

Les études présentées ont montré que le ropinirole a été supérieur au placebo sur des critères subjectifs (échelle de sévérité de l'International Restless Leg Scale notamment) et objectifs (nombre des mouvements périodiques des jambes durant le sommeil) chez des patients atteints du syndrome des jambes sans repos. L'effet placebo a été important. Ces résultats sont en partie étayés par les résultats des critères secondaires (réponse au traitement, amélioration du sommeil).

L'effet demeure modeste (amélioration d'environ 3 points du ropinirole par rapport au placebo sur l'échelle de sévérité de 0 à 40, amélioration de la qualité de vie partielle et discordante en fonction des études et des échelles, amélioration partielle sur les troubles du sommeil). L'effet observé chez les patients ayant un syndrome très sévère (score de sévérité supérieur ou égal à 31) apparaît plus prononcé (amélioration de 6 points en faveur du ropinirole par rapport au placebo).

Un maintien de l'efficacité du traitement a été observé sur une période de 36 semaines (différence absolue de 25% de rechutes en moins dans le groupe traité par ropinirole par rapport au groupe traité par placebo sur une période de 12 semaines après l'arrêt du traitement).

Le profil des effets indésirables observés est celui d'un agoniste dopaminergique et correspond à celui du ropinirole utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson. Les nausées et vomissements ont constitué les effets indésirables les plus fréquemment rapportés. Il n'a pas été rapporté de cas d'accès soudains de sommeil pendant les essais mais les précautions d'emploi restent similaires à celles des spécialités à base de ropinirole utilisées à plus fortes doses dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Par ailleurs, des études à plus long terme permettraient d'évaluer le phénomène « d'augmentation » lié au ropinirole. Cet effet consiste en une aggravation paradoxale des symptômes avec une survenue plus précoce dans la journée.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le syndrome des jambes sans repos est une pathologie classée parmi les insomnies chroniques organiques. Cette pathologie n'engage pas le pronostic vital, n'entraîne pas de complications graves ni de handicap.

Elle est habituellement caractérisée par des paresthésies et dysesthésies des jambes, associées à une agitation motrice. Ces troubles, s'aggravant au repos et améliorés par l'activité, surviennent généralement le soir au coucher. Des troubles du sommeil peuvent, dans certains cas, altérer de façon importante la qualité de vie.

Dans environ 80% des cas, des mouvements périodiques des jambes durant le sommeil sont associés et peuvent, par la survenue de microéveils, contribuer aux troubles du sommeil.

L'efficacité du ropinirole a été démontrée versus placebo sur des critères subjectifs et objectifs. La population des patients inclus dans les études avait une forme sévère du syndrome (score moyen d'environ 24/40 sur l'échelle IRLS).

L'effet est modeste.

Les effets indésirables du ropinirole dans cette indication sont ceux connus dans la maladie de Parkinson. La posologie moindre utilisée dans cette indication (doses 3 à 4 fois plus faibles) permet d'attendre une meilleure tolérance.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse, ADARTREL étant la seule spécialité indiquée dans cette pathologie. Les alternatives non médicamenteuses (conseils d'hygiène du sommeil notamment) s'adressent à toutes les formes de la maladie et sont généralement suffisantes pour les formes les plus légères.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu de l'imprécision nosologique du syndrome des jambes sans repos (SJSR), de l'insuffisance de données sur l'épidémiologie et la gravité des formes dites idiopathiques et sur l'évolution naturelle des SJSR, il n'est pas possible d'apprécier l'importance du fardeau de la maladie en termes de santé publique.

La bénignité du trouble dans la grande majorité des cas et son retentissement attendu sur la qualité de vie, qui ne peut être que modéré, pour les seules formes les plus sévères, suggèrent que le fardeau de la maladie est faible.

La réalité de certaines formes graves susceptibles de retentir sur la qualité de vie et l'absence de thérapeutique codifiée du SJSR indique l'existence d'un besoin thérapeutique non couvert, mais non nécessairement médicamenteux. En prenant en compte les arguments pré-cités et compte tenu de l'insuffisance de données sur la façon dont le SJSR est pris en charge en pratique clinique, il n'est pas possible d'apprécier l'importance de ce besoin en termes de santé publique.

Compte tenu des résultats des essais cliniques, l'effet attendu d'ADARTREL sur la morbidité est faible et ses résultats en termes d'impact sur la qualité de vie sont discordants.

La transposabilité des résultats des essais en situation réelle est douteuse, en raison du caractère subjectif et polysémique du tableau clinique et de la fiabilité non assurée du repérage des patients susceptibles de bénéficier du traitement médicamenteux en pratique non spécialisée (formes idiopathiques sévères) Il existe notamment un risque que les manifestations du SJSR soient l'expression d'autres pathologies, en particulier de nature psychiatrique, nécessitant un traitement spécifique.

L'argument selon lequel ce médicament pourrait éviter le recours à des médicaments inutiles, en particulier de psychotropes, n'est pas étayé.

En conséquence il n'y a pas d'impact de santé publique attendu pour la spécialité ADARTREL dans le SJSR.

En fonction des critères ci-dessus, la commission considère que le service médical rendu par ADARTREL n'est important que dans les formes très sévères du SJSR idiopathique.

Dans toutes les autres formes, la commission considère que le service médical rendu par ADARTREL est insuffisant.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ADARTREL apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), en l'absence d'alternative et par rapport à la prise en charge actuelle, chez les patients ayant un syndrome des jambes sans repos idiopathique très sévère.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le diagnostic du syndrome des jambes sans repos est clinique. Quatre critères diagnostiques subjectifs ont été définis par l'IRLSSG en 1995 et revus en 2003 :

- Besoin impérieux de bouger les membres, souvent associé à des sensations inconfortables et désagréables. Les membres supérieurs et les autres parties du corps sont parfois concernés ;
- Besoin impérieux de bouger les membres apparaissant ou s'aggravant lors des périodes de repos ou d'inactivité, particulièrement dans la position allongée ou assise
- Besoin impérieux de bouger les membres, soulagé ou en rémission grâce à des mouvements, tels que la marche ou l'étirement, au moins temporairement et aussi longtemps que dure l'activité ;
- Besoin impérieux de bouger les membres apparaissant ou s'aggravant nettement le soir ou la nuit (rythme circadien).

La prévalence de ce syndrome serait, d'après les données de la littérature internationale et les données en France, de l'ordre de 8,5% dans la population des sujets de plus de 18 ans.

Les critères diagnostiques validés sont récents et méconnus des médecins à l'heure actuelle. Les symptômes ressentis ne sont pas spécifiques de la maladie et peuvent entrer dans le cadre nosologique d'autres pathologies avec lesquelles un diagnostic différentiel doit être fait.

Le syndrome peut exister sous plusieurs formes de sévérité et l'entretien médecin-malade constitue alors une étape importante pour évaluer le handicap lié à la pathologie. Il peut exister des phases de rémission lors de l'évolution de la pathologie.

Ce syndrome peut par ailleurs être idiopathique ou secondaire : le traitement par ropinirole est réservé aux formes idiopathiques. Il conviendra donc de rechercher les causes possibles de SJSR secondaires (notamment carence en fer, insuffisance rénale chronique, neuropathies, origine iatrogène ou grossesse).

Sa physiopathologie demeure incertaine et son traitement symptomatique.

Les formes les plus fréquentes du syndrome des jambes sans repos sont bénignes et une approche non pharmacologique peut être bénéfique et suffisante (conseils hygiéno-diététiques, activité volontaire).

ADARTREL est actuellement la seule spécialité ayant obtenu une AMM dans le traitement du syndrome des jambes sans repos idiopathique.

La commission considère que la population tirant un bénéfice particulier du traitement par ADARTREL est représentée par les patients atteints des formes très sévères du syndrome des jambes sans repos.

Les symptômes peuvent être considérés comme très sévères lorsque :

- 1) Il existe pour le patient des perturbations **importantes** du sommeil et/ou un retentissement négatif **notable** sur la vie quotidienne, familiale, sociale et/ou professionnelle.
- 2) Le score de sévérité évalué sur l'échelle IRLSS est égal ou supérieur à 31 sur 40.

Le diagnostic initial de ces formes, l'évaluation de leur sévérité et l'élimination des diagnostics différentiels nécessitent une expérience clinique particulière et doivent se faire dans le cadre d'une consultation de spécialiste (neurologue ou centre du sommeil) .

La sévérité des symptômes peut varier dans le temps et les données à long terme sur l'utilisation du ropinirole dans cette pathologie sont limitées. Un suivi du patient doit être établi pour évaluer la réponse au traitement : survenue d'une aggravation paradoxale potentielle de la pathologie lors du traitement, épuisement de l'effet, effets indésirables.

Pour limiter l'apparition des effets indésirables liés au ropinirole, l'instauration du traitement par ADARTREL doit être progressive et respecter les paliers posologiques définis dans l'AMM.

4.4. Population cible

La prévalence du syndrome des jambes sans repos (SJSR) rapportée dans les études épidémiologiques internationales récentes varie entre des valeurs très basses (moins de 1%) jusqu'à 15%.

Selon l'étude épidémiologique INSTANT-Neuro (non publiée) réalisée en France, sur un échantillon de plus de 10 000 personnes âgées de 18 ans et plus, la prévalence du SJSR a été estimée à 8,5%¹³ (IC95%=[8,0 ;9,0]).

Les patients ayant une forme très sévère (score RLS compris entre 31 et 40) de la pathologie représentent environ 4,5% de l'ensemble des patients ayant un SJSR, soit environ 0,3% de la population générale adulte.

L'extrapolation de ces données à la population française de plus de 18 ans (46 436 109 personnes au 1^{er} janvier 2004) conduit à une estimation de l'ordre de 170 000 patients ayant un SJSR très sévère.

Dans la mesure où 25% des patients ont un SJSR secondaire, la commission considère que le nombre de patients ayant un SJSR idiopathique très sévère, relevant d'un traitement par ADARTREL serait de l'ordre de **130 000 patients**.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Considérant que la population tirant un bénéfice particulier du traitement par ADARTREL est représentée par les patients atteints des formes très sévères du syndrome des jambes sans repos,

Considérant que le diagnostic initial de ces formes, l'évaluation de leur sévérité et l'élimination des diagnostics différentiels nécessitent une expérience clinique particulière et doivent se faire dans le cadre d'une consultation de spécialiste (neurologue ou centre du sommeil),

Avis favorable à l'inscription des spécialités ADARTREL 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 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.

¹³ Cette prévalence inclut les patients ayant présenté au moins 1 fois dans l'année les symptômes du SJSR.

Avis défavorable 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 les formes modérées ou sévères de la pathologie.

- Données post-inscription :

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.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%