

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 mars 2016

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 2 décembre 2015
a fait l'objet d'une audition le 2 mars 2016*

oxycodone, naloxone**TARGINACT 5 mg/2,5 mg, comprimé à libération prolongée**

Boîte de 14 (CIP : 34009 395 163 5 6)

Boîte de 28 (CIP : 34009 395 165 8 5)

TARGINACT 10 mg/5 mg, comprimé à libération prolongée

Boîte de 14 (CIP : 34009 395 179 9 5)

Boîte de 28 (CIP : 34009 395 181 3 8)

TARGINACT 20 mg/10 mg, comprimé à libération prolongée

Boîte de 14 (CIP : 34009 395 190 2 9)

Boîte de 28 (CIP : 34009 395 192 5 8)

TARGINACT 40 mg/20 mg, comprimé à libération prolongée

Boîte de 14 (CIP : 34009 395 200 8 7)

Boîte de 28 (CIP : 34009 395 202 0 9)

Laboratoire MUNDIPHARMA SAS

Code ATC (2015)	N02AA55 (oxycodone en association)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos sévère à très sévère après échec d'un traitement dopaminergique. »

SMR	Modéré uniquement dans le traitement du syndrome des jambes sans repos très sévère, après échec d'un traitement dopaminergique (SJSR)
ASMR	TARGINACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans le traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos très sévère, après échec d'un traitement dopaminergique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de seconde intention du traitement du syndrome des jambes sans repos de l'adulte dans les formes très sévères et après échec d'un traitement dopaminergique.
Recommandations	► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission recommande que la prescription initiale médicale soit réalisée par un neurologue ou un médecin spécialiste exerçant dans un centre du sommeil. ► Demandes de données La Commission de la transparence souhaite être tenue informée des résultats de l'étude d'utilisation (PASS OXN9514) chez les patients traités pour un SJSR demandée par le CHMP pour l'octroi de l'AMM dans cette nouvelle indication.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date de l'AMM : 01/07/2009 Rectificatif AMM : 23/07/2015 (extension d'indication) (procédure européenne décentralisée)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament stupéfiant. Prescription sur ordonnances sécurisées. Prescription limitée à 28 jours.	
Classification ATC	N N02 N02A N02AA N02AA55	Système nerveux Analgésiques Opioïdes Alcaloïdes naturels de l'opium Oxycodone en association

02 CONTEXTE

TARGINACT est une association fixe d'oxycodone, antalgique opiacé de palier III et de son antagoniste, la naloxone, dont le métabolisme hépatique important (98%) après administration orale rend sa biodisponibilité faible (<3%). Au niveau intestinal, la compétition de la naloxone avec l'oxycodone a pour objectif de permettre une réduction de la constipation induite par l'opioïde, sans diminuer l'effet antalgique de l'oxycodone.

TARGINACT a obtenu une extension d'indication dans le traitement de seconde intention du syndrome idiopathique des jambes sans repos (SJSR) chez l'adulte, après échec d'un traitement par agoniste dopaminergique, uniquement chez les patients à un stade sévère ou très sévère.

Pour rappel, TARGINACT est également indiqué dans le traitement des douleurs sévères non correctement traitée par des analgésiques opioïdes. Dans cette indication, le dernier avis de la Commission (avis du 3 juin 2015) précise que le SMR de TARGINACT est :

- faible dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme.
- insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite.

La spécialité TARGINACT n'est, à ce jour, pas commercialisée en France.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **Traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos sévère à très sévère après échec d'un traitement dopaminergique.**

Douleur sévère qui ne peut être correctement traitée que par des analgésiques opioïdes.

La naloxone, antagoniste opioïde, est ajoutée afin de neutraliser la constipation induite par l'opioïde en bloquant localement l'action de l'oxycodone au niveau des récepteurs intestinaux. TARGINACT est indiqué chez l'adulte. »

04 POSOLOGIE

« TARGINACT est indiqué chez les patients atteints de syndrome des jambes sans repos (SJSR) depuis au moins 6 mois. Les symptômes du SJSR doivent être présents quotidiennement et pendant la journée (≥ 4 jours/semaine). TARGINACT doit être utilisé après échec d'un précédent traitement dopaminergique. L'échec du traitement dopaminergique est défini par une réponse initiale insuffisante, une réponse devenue insuffisante avec le temps, l'apparition d'un phénomène d'augmentation ou d'un profil de tolérance inacceptable malgré des doses appropriées. Le traitement précédent comprenant au moins un médicament dopaminergique doit avoir duré en général 4 semaines. Une période plus courte peut être envisagée en cas de tolérance inacceptable avec le traitement dopaminergique. La posologie doit être ajustée individuellement selon la sensibilité du patient.

Le traitement par TARGINACT des patients atteints du syndrome des jambes sans repos doit être surveillé par un médecin ayant une expérience dans la prise en charge de cette pathologie. La dose initiale habituelle est de 5 mg/2,5 mg de chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone toutes les 12 heures. Un ajustement hebdomadaire de la dose est recommandé lorsque des doses supérieures sont nécessaires. La dose quotidienne moyenne de l'étude pivot était de 20 mg/10 mg de chlorhydrate d'oxycodone/chlorhydrate de naloxone. Certains patients peuvent bénéficier de doses quotidiennes supérieures pouvant atteindre un maximum de 60 mg/30 mg d'oxycodone. [..]

De manière générale, la plus faible dose efficace doit être choisie. [..]

Durée du traitement

- **Au cours du traitement par TARGINACT, une évaluation clinique du patient doit être effectuée au moins tous les 3 mois.** Le traitement doit être poursuivi si TARGINACT est considéré efficace et que le bénéfice contrebalance les effets indésirables et les inconvénients possibles selon les patients individuels.
- **Avant toute poursuite du traitement du SJSR au-delà de 1 an, un schéma thérapeutique intégrant une diminution progressive des doses de TARGINACT sur une période d'environ une semaine doit être considéré pour établir si la poursuite du traitement par TARGINACT est indiquée.**

Quand le recours aux opioïdes n'est plus nécessaire, il est recommandé d'arrêter le traitement en diminuant les doses sur une période d'environ une semaine afin de réduire le risque de syndrome de sevrage.

Situations particulières :

- Des précautions doivent être prises lors de l'administration de TARGINACT chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère, TARGINACT est contre-indiqué.

- Chez le patient insuffisant rénal, l'incidence clinique d'une exposition à une dose relativement élevée de naloxone, n'est pas encore connue. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de TARGINACT chez les patients présentant une insuffisance rénale. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est une affection neurologique chronique sporadique ou héréditaire comportant une symptomatologie sensitivomotrice faite de sensations désagréables affectant préférentiellement les membres inférieurs à type de brûlures, de fourmillements, de décharges électriques et de douleurs et s'accompagnant d'un besoin irrésistible de bouger. Les symptômes sont souvent vespéraux ; ils sont aggravés par l'immobilité prolongée et soulagés, partiellement et temporairement, par le mouvement. Les symptômes sensitifs s'intensifient au cours des années.

On différencie les formes primaires ou idiopathiques des formes secondaires (insuffisance rénale chronique au stade terminal, grossesse, neuropathies périphériques et carence martiale en sachant que la carence martiale est aggravante pour les formes idiopathiques).

Le SJSR sévère à très sévère entraîne une altération marquée de la qualité de vie.

L'International Restless Legs Syndrome Study Group a validé en 2003 une échelle principalement utilisée dans les essais thérapeutiques permettant d'apprécier la sévérité des symptômes et leur évolution. Cette échelle, comporte 10 items gradés de 1 à 4 selon la sévérité des symptômes (0 = pas de symptômes ; 4 = symptômes très sévères) ; le score maximal peut atteindre 40. Cette échelle est utile aussi pour les études épidémiologiques et permet de classer les patients en :

- forme modérée : score IRLS compris entre 11 et 20
- forme sévère : score IRLS compris entre 21 et 30
- forme très sévère : score IRLS > 30.

Dans les cas douteux (difficultés à s'exprimer, patients ayant une démence, enfants, intrication avec d'autres douleurs ou comorbidités), une vidéopolysomnographie permet de préciser le diagnostic en observant le comportement du patient la nuit au cours des éveils.

Les patients se plaignent de symptômes sensitifs et de troubles de l'humeur (épuisement, pénibilité, irritabilité et dépression). Dans les formes sévères, des troubles du sommeil peuvent aussi fréquemment survenir. Ils se caractérisent par une insomnie avec hyperéveil, pénible, douloureuse, avec des durées de sommeil de moins de 4 heures. Une somnolence diurne chez un tiers des patients est rapportée.

Le traitement des formes idiopathiques repose sur des règles d'hygiène de vie et des traitements pharmacologiques. Selon la SFRMS, il est recommandé aux patients d'éviter café, thé et vin blanc, et de se coucher à heure fixe, mais ces recommandations ne reposent pas sur des arguments scientifiques d'efficacité. La suppression des médicaments exacerbant le SJSR (neuroleptiques et antidépresseurs notamment), quand elle est médicalement possible, peut parfois suffire à soulager les sensations, de même que la correction d'une hypoferritinémie.

Plusieurs médicaments peuvent être prescrits sachant que l'évaluation de leur efficacité repose sur des données cliniques de niveau de preuve variable. Il s'agit de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques, de benzodiazépines, d'opioïdes et d'anticonvulsivants. Seuls trois médicaments, des antiparkinsoniens agonistes dopaminergiques non ergotés, ont obtenu jusqu'à présent une AMM en France : le ropinirole¹ (ADARTREL) et le pramipexole (SIFROL) qui sont administrés par voie orale et la rotigotine (NEUPRO)², administrée par voie transcutanée. Ils ont une indication

¹ Pour le ropinirole (ADARTREL), la Commission a rendu un avis défavorable au maintien du remboursement dans la prise en charge du syndrome des jambes sans repos y compris des formes très sévères en raison d'une quantité d'effet mal établie et d'une mauvaise tolérance, Avis de réévaluation du service médical rendu, 19 décembre 2012.

² NEUPRO n'est, à la date de ce document, pas inscrit sur la liste des médicaments remboursables dans cette indication

limitée selon leur libellé AMM aux formes modérées à sévères du SJSR idiopathique. Des sédatifs, comme les benzodiazépines (clonazepam notamment), sont aussi prescrits pour lutter contre l'insomnie et soulager les symptômes durant la nuit. Si les symptômes sont insupportables et *a fortiori* douloureux, des médicaments contre la douleur peuvent être proposés (comme la codéine ou l'oxycodone).

Dans les formes sévères et très sévères du SJSR, il existe un besoin thérapeutique mal couvert dans la mesure où le pramipexole (SIFROL) et la rotigotine (NEUPRO) ont une efficacité limitée (taille d'effet faible à modeste qui semble diminuer au cours du temps), mal démontrée (effectifs faibles, durée de suivi courte jusqu'à 7 mois) et peuvent induire une aggravation paradoxale du SJSR ou être à l'origine d'effets indésirables graves (trouble du contrôle des impulsions, troubles psychotiques) ou altérant la qualité de vie (troubles psychotiques, digestifs, accès soudain du sommeil).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Après échec d'un traitement par agoniste dopaminergique (pramipexole, ropinirole, rotigotine), il n'y a pas d'alternative à TARGINACT ayant l'AMM en France dans le traitement symptomatique du syndrome idiopathique des jambes sans repos de l'adulte.

Plusieurs médicaments sont utilisés en seconde intention après échec des agonistes dopaminergiques. Le mieux évalué est la gabapentine (un antiépileptique qui a obtenu une AMM aux USA). Les autres médicaments utilisés sont notamment la carbamazépine et le valproate de sodium³.

► Conclusion

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent, ayant une AMM en France, dans le traitement du syndrome des jambes sans repos idiopathique de l'adulte après échec d'un traitement par agoniste dopaminergique.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte Celle de l'AMM
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM

³ Garcia-Borreguero et al. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. BMC Neurology 2011, 11:28 - <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/11/28>.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription dans le syndrome des jambes sans repos idiopathique (SJSR), le laboratoire a fourni un dossier comportant une étude de phase III (OXN 3502), contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'association oxycodone/naloxone à celles d'un placebo après 12 semaines de traitement. La phase d'extension de cette étude (OXN 3502S), non comparative, avec maintien de l'aveugle, avait pour objectif d'évaluer jusqu'à 52 semaines de traitement le profil de tolérance sous oxycodone/naloxone, la survenue d'une aggravation paradoxale des symptômes et l'efficacité de cette association.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude OXN 3502

Tableau I : méthodologie de l'étude OXN 3502

	Etude OXN 3502 (référence)
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité d'efficacité de l'association à libération prolongée oxycodone + naloxone (OXN PR) par rapport au placebo chez des patients ayant un syndrome des jambes sans repos (SJSR) idiopathique de sévérité modéré à sévère.
Population étudiée	- Patients âgés de 18 ans et plus - SJSR avec un score de sévérité IRLS ≥ 11
Méthode	Etude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, double aveugle, et groupes parallèles.
Critères d'inclusion	Réponse positive à au moins un des critères suivants : - antécédent familial de SJSR. - réponse positive à un traitement par dopaminergique. - Existence de mouvements périodiques des membres inférieurs au cours du sommeil objectivés (enregistrement polysomnographique ou actigraphique). (ou une réponse négative ("non") à un des critères habituels de l'examen neurologique). Autres critères devant également être présents : - Symptômes de SJSR depuis au moins 6 mois - Survenue des symptômes de RLS avant 18h et au moins 4 jours par semaine - Insatisfaction au traitement actuel ou antérieur du SJSR - Score IRLS ≥ 15 à la visite de sélection Et, pour pouvoir entrer dans la phase comparative de l'étude : - Score IRLS ≥ 21 à la randomisation.
Critères de non inclusion	- SJSR avec augmentation paradoxale des symptômes. - SJSR secondaire à une anémie par carence en fer, une insuffisance rénale ou une polyarthrite rhumatoïde. - SJSR chez des patients ayant reçu ou prenant certains médicaments (agoniste dopaminergique, lithium, butyrophénone, métoclopramide, antipsychotique, cimetidine antidépresseur ...). - SJSR due à l'arrêt d'un médicament (anticonvulsivant, benzodiazépine, hypnotique - Troubles du sommeil causés par une apnée du sommeil, la narcolepsie, une épilepsie myoclonique. - Troubles et atteintes neurologiques (démences, Chorée de Huntington, ...) - Antécédent de traitement régulier par opioïde (tramadol et codéine)
Groupes de traitement	- Association à doses fixes oxycodone + naloxone (OXN PR) - placebo A l'initiation du traitement : 5 mg/2,5 mg x 2/j. Puis, phase de titration possible, l'augmentation des doses se faisant en utilisant les associations à doses fixes suivantes : 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg, et 40 mg/20 mg (x2/j). Dose maximale : 40 mg/20 mg x 2/j.
Déroulement de l'étude	Etude multicentrique, avec 55 centres : 47 en Allemagne, 3 en Espagne, 3 en Autriche et 3 en Suède. L'étude a comporté une phase de pré-randomisation (jusqu'à 6 semaines), une phase de randomisation (12 semaines) et une phase ouverte (40 semaines). La phase de pré-randomisation a comporté une phase de sélection des patients, puis de wash-out avant randomisation. La phase de randomisation a comporté 3 phases : phase de

	titration (6 semaines), de maintenance (6 à 12 semaines) et de diminution des doses (1 semaine).
Critère de jugement principal	Evolution de la sévérité des symptômes du SJSR évaluée par le score IRLS, entre la valeur à l'inclusion (baseline) et à la 12 ^{ème} semaine.
Parmi les critères de jugement secondaires	- Sévérité des symptômes à l'échelle de sévérité CGI (CGI sévérité) - Sévérité du SJSR le jour au repos à l'aide du score de l'échelle RLS-6. - Taux de patients « en rémission » en se basant sur le score de l'échelle IRLS. - Qualité de vie à l'aide de l'échelle spécifique QoL-RLS. - Qualité du sommeil à l'aide de l'échelle du sommeil MOS. - Incidence du phénomène d'augmentation et sévérité de l'augmentation à l'aide des scores des échelles MPI et ASRS respectivement.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	En considérant, un risque alpha de 5%, un écart-type de 10, il était nécessaire d'inclure au moins 266 patients évaluable pour mettre en évidence une différence entre OXN PR et le placebo d'au moins 4 unités sur l'échelle IRLS (différence jugée cliniquement pertinente) avec une puissance d'au moins 90%. En tenant compte des patients arrêtant prématurément l'étude, il a été planifié de randomiser au moins 300 patients.
Analyse statistique	Randomisation selon un ratio 1:1 La comparaison sur le critère principal d'efficacité a été réalisée par une analyse de covariance (ANCOVA) du modèle mixte de mesures répétées, dans la population dite FAS ⁴ .

Résultats :

Déroulement de l'étude, nombre et caractéristiques des patients inclus

Sur les 495 patients inclus dans l'étude, 306 patients ont été randomisés, sachant que deux d'entre eux n'ont reçu aucun traitement. La population dite FAS était constituée de 276 patients, 132 dans le groupe OXN PR et 144 sous placebo.

Tableau II : différentes populations de l'étude OXN 3502

	OXN PR n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Population incluse			495
Population Safety (sélectionnée/Wash-out)			495
Population FAS (full analysis set)	132 (87,4)	144 (92,9)	276 (90,2)
Population Per Protocole	92 (60,9)	82 (52,9)	174 (56,9)
Population Safety (double aveugle)	150 (99,3)	154 (99,4)	304 (99,3)

A la randomisation, le score moyen IRLS dans la population FAS a été de 31,62 (écart-type = 4,52). Les patients de cette phase comparative avaient donc un SJSR très sévère.

Tous les patients de l'étude avaient été préalablement traités pour un SJSR. La durée totale moyenne de tous les traitements antérieurs était de 59,6 ± 2,9 mois (médiane : 48 mois) et la durée moyenne du dernier traitement en cours de 25 mois (médiane : 12 mois).

Parmi ces patients, 263 (95,3%) avaient été traités préalablement par agoniste dopaminergique et 41 (14,9%) avaient déjà eu un traitement antiépileptique. A la randomisation, 237 patients (86%) étaient toujours sous traitement pour un SJSR : 111 dans le groupe OXN PR et 126 dans le groupe placebo. Près des 3/4 des patients (178, 75%) étaient traités par un traitement spécifique du SJSR en monothérapie, il s'agissait d'un agoniste dopaminergique dans 38,4% des cas.

⁴ La population FAS est celle permettant d'évaluer le critère principal d'efficacité. Sujets randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement pendant la phase de double-aveugle et ayant été traités au moins 4 semaines au cours de la phase de double-aveugle. Sont concernés aussi les sujets pour lesquels le critère principal a été évalué au moins pendant une semaine au cours de la phase de double-aveugle (amendement 4 au protocole du 13 Janvier 2011).

Tableau III : caractéristiques des patients de l'étude OXN 3502 dans la population FAS

Caractéristiques	Paramètres	OXN PR	Placebo	Total
Population FAS (screening)		132	144	276
Score total de diagnostic RLS-DI	Moyenne (ET)	16,5 (1,9)	16,5 (2,0)	
Score total IRLS	Moyenne (ET)	28,6 (5,4)	27,6 (5,5)	
Nombre de patients ayant reçu un traitement antérieur :		111 (84,1%)	126 (87,5%)	237 (85,9%)
- 1 traitement spécifique du SJSR (monothérapie)		85 (76,6%)	93 (73,8%)	178 (75,1%)*
- > 1 traitement spécifique du SJSR (en association)		26 (23,4%)	33 (26,2%)	59 (24,9%)*
- Agonistes dopaminergiques sans autres traitements du SJSR		48 (43,2%)	43 (34,1%)	91 (38,4%)
- Agonistes dopaminergiques associés à d'autres traitements du SJSR		22 (19,8%)	29 (23,0%)	51 (21,5%)
- Traitements du SJSR hors agonistes dopaminergiques ou Dopa ou dérivés de la Dopa		9 (8,1%)	7 (5,6%)	16 (6,8%)
- Dopa et dérivés de la Dopa sans autres traitements du SJSR		28 (25,2%)	44 (34,9%)	72 (30,4%)
- Dopa et dérivés de la Dopa associés à d'autres traitements du SJSR		4 (3,6%)	3 (2,4%)	7 (3,0%)

* Pourcentage calculé par rapport au nombre de patients ayant reçu un traitement antérieur pour le SJSR.

Résultats du critère de jugement principal :

- évolution de la sévérité du SJRS selon le score IRLS à 12 semaines (population FAS)
A l'issue des 12 semaines de la phase comparative, le score IRLS a été davantage amélioré dans le groupe OXN PR que sous placebo : 8,15, [IC 95% : 5,46 ; 10,85], $p < 0,001$. La valeur de la limite inférieure de l'IC 95% est supérieure au seuil de 4 points retenue pour établir une différence cliniquement pertinente entre les 2 groupes. La robustesse de ce résultat a été testée à l'aide d'analyses complémentaires prévues au protocole :
- selon les analyses ANCOVA LOCF, la réduction du score IRLS en faveur de OXN PR est de 7,2 (IC95% [4,5 ; 9,8]).
- selon l'analyse faite dans la population *per protocole* utilisant le modèle mixte de mesures répétées reposant sur les données observées, la réduction du score IRLS en faveur de OXN PR a été de 6,7 (IC95% [4,0 ; 9,5]).

En l'absence d'analyse de supériorité effectuée dans la population de référence « en intention de traiter », le CHMP, en se basant sur les résultats des différentes analyses de sensibilité effectuées a considéré que la réduction du score IRLS sous OXN PR en comparaison au placebo était de l'ordre de 5,9 points après 12 semaines de traitement.

Une analyse post-hoc en sous-groupes, selon le stade de sévérité du SJSR, a également été réalisée. La diminution de la sévérité dans le sous-groupe des patients ayant une forme modérée n'a pas été clairement établie selon cette analyse ; le CHMP n'a pas retenu cette sous-population dans l'indication AMM.

Les résultats dans les sous-groupes de patients à un stade sévère et très sévère sont cohérents avec ceux de la population globale. On notera la taille faible des effectifs de ces deux sous-groupes, l'analyse portant sur 72 patients à un stade sévère (OXN PR : 32, placebo : 40) et sur 149 patients à un stade très sévère (OXN PR : 70 et placebo : 79).

Tableau IV : scores IRLS selon le degré de sévérité du SJSR au cours du suivi dans la population FAS

Evaluation à la 12 ^{ème} semaine	Résultat*	Erreur standard	Degré de liberté (DF)	p	Intervalle de confiance à 95%	
IRLS					Lim. inférieure	Lim. supérieure
Modéré	5,77	3,65	25	0,126	1,75	13,29
Sévère	7,03	1,83	136	<0.001	3,41	10,66
Très sévère	10,04	2,49	88	<0.001	5,09	14,99

* Différence OXN PR - Placebo

Résultats des critères de jugement secondaires à 12 semaines :

S'agissant de critères secondaires à caractère exploratoire, l'interprétation de ces données doit être prudente. De plus, dans le cas des mesures faites sur les différents items d'une échelle d'évaluation, la multiplicité des tests (plusieurs items) entraîne une inflation supplémentaire du risque alpha.

- Evaluation de la sévérité des symptômes à l'échelle CGI

Cette échelle compte deux items sur quatre pour l'évaluation de la sévérité :

- « sévérité de la maladie » (item 1) : le score à la randomisation, de 5,27, correspondaient à un état entre maladie modérée et sévère. A la 12^{ème} semaine, une réduction de la sévérité en faveur du groupe OXN PR versus placebo est observée, avec une différence de -1,072, IC 95% [-1,463 ; -0,681], $p < 0,001$.
- « évolution des conditions » (item 2) : une amélioration à la 12^{ème} semaine en faveur du groupe OXN PR versus placebo est observée, avec une différence de -0,9304, IC95% [-1,2864 ; -0,5744], $p < 0,001$.

- Evaluation de la sévérité des symptômes le jour au repos à l'échelle RLS-6

Une amélioration est observée en faveur du groupe OXN PR versus placebo ($p < 0,001$).

- Taux de « répondeur en rémission » IRLS

Tableau V : taux de patients « répondeurs » et de patients « en rémission » après 12 semaines

	OXN PR N = 132	Placebo N = 144	Total N = 276	p
Patients ayant arrêté l'étude	30 (22,7%)	49 (34,0%)	79 (28,6%)	0.004
Répondeurs : patients ayant une amélioration $\geq$ 50% du score total IRLS	62 (47,0%)	33 (22,9%)	95 (34,4%)	<0.001
Patients ayant une nette amélioration (très/fortement amélioré) à l'échelle CGI	88 (66,7%)	50 (34,7%)	138 (50,0%)	<0.001
Patients en rémission : patients ayant un score IRLS ≤ 10 ou un score 0 à l'échelle	98 (74,2%)	38 (26,4%)	38 (26,4%)	<0.001

- Evaluation de la qualité de vie

L'évolution de la qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire spécifique du SJSR (QOL-RLS). La réponse à la question générale n°12 (« Dans quelle mesure vos symptômes du SJSR nuisent-ils à votre qualité de vie ? ») reflète la tendance générale des réponses aux questions spécifiques. L'amélioration de la qualité de vie globale a été plus importante pour le groupe OXN PR que dans le groupe placebo, avec une différence entre les 2 groupes à la 12^{ème} semaine de -0,7990, IC 95% [-1,1921 ; -0,4059], $p < 0,001$.

L'amélioration rapportée a concerné les items suivants du questionnaire de qualité de vie QOL-RLS (symptômes, sommeil, manière dont les patients gèrent leur maladie, douleurs). Les effets indésirables ont été jugés par contre plus importants sous OXN PR que sous placebo.

- Evaluation des troubles du sommeil

L'amélioration du sommeil a été jugée plus importante sous OXN PR que sous placebo, pour tous les items de l'échelle MOS. Après 4 semaines de traitement (visite 7), dans le groupe OXN PR, la durée de sommeil a été augmentée de 2 heures, avec un sommeil moins perturbé et un temps d'endormissement moyen diminué de 15 minutes.

La différence entre les traitements est en faveur de l'association OXN PR pour les items suivants : durée de sommeil (+ 1,22 h, IC95% [0,86 ; 1,59], $p < 0,001$), échelle de sommeil optimal (0,29, IC95% [0,16 ; 0,41], $p < 0,001$), échelle de perturbation du sommeil (- 23,18%, IC95% [- 29,29 ; - 17,07%], $p < 0,001$) et temps d'endormissement (24,46%, IC95% [17,81 ; 31,11%], $p < 0,001$).

- Augmentation paradoxale des symptômes du SJSR

Aucun cas d'augmentation paradoxale des symptômes de SJSR n'a été rapporté.

8.1.2 Phase de suivi de l'étude OXN 3502

Méthodologie

Les patients des deux groupes (OXN PR et placebo) pouvaient entrer dans une phase de suivi, de même que ceux ayant participé au moins 8 semaines à la phase comparative mais l'ayant arrêté prématurément en raison d'un manque d'efficacité. En pratique, parmi les patients ayant terminé la phase comparative versus placebo de 12 semaines, la majorité (97%) ont été recrutés dans la phase d'extension. Concernant la posologie prescrite, tous les patients ont débuté la phase de suivi en recevant OXN PR à la posologie de 5 mg/2,5 mg x2/j, après une période de réduction de la posologie d'une semaine en fin de phase comparative. Des ajustements de dose (par pallier de 5 mg/2,5 mg) étaient ensuite possibles, avec comme posologie maximale 40 mg/20 mg x2/j. A noter que les patients ne connaissaient pas le traitement reçu pendant la phase de double aveugle (maintien de l'aveugle).

La durée de la phase de suivi était de 40 semaines.

Résultats

La phase de suivi a concerné 197 patients : 101 traités par OXN PR et 96 sous placebo durant la phase comparative. Quatre-vingt (80) pour cent des patients ont terminé le suivi.

La dose quotidienne moyenne de OXN PR utilisée dans la phase d'extension était quasiment identique, voire légèrement inférieure, à la dose quotidienne moyenne utilisée dans la phase en double aveugle (18,12 mg vs 22,2 mg). A noter que les doses moyennes au cours de la phase d'extension n'ont pas différé en moyenne entre les sous-groupes de patients préalablement traités par OXN PR ou recevant un placebo.

Les données d'efficacité présentées par le laboratoire sont en faveur d'un maintien de l'efficacité au cours de la phase de suivi chez les patients suivis. Sous OXN PR, la réduction du score IRLS s'est maintenue au cours de la période d'extension. La réduction du score IRLS était de 16,6 à la fin de la phase comparative et de 22,3 à la fin de la phase de suivi. En fin d'étude, le score moyen IRLS était de 9,72 et correspondait à une sévérité des symptômes dite « légère ». Les résultats sur les critères secondaires (troubles du sommeil et qualité de vie notamment) sont également en faveur d'un maintien, voire d'une amélioration des effets observés durant la phase comparative.

Au total, compte tenu de la méthodologie mise en œuvre pour la phase ouverte, le CHMP a indiqué que malgré les limites méthodologiques, des justifications raisonnables ont été apportées montrant le maintien de l'effet à 52 semaines.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Données issues de l'étude comparative

L'analyse des données de tolérance a été faite dans la population de tolérance comportant 304 patients, 150 patients randomisés dans le groupe OXN PR et de 154 patients dans le groupe placebo.

La durée de traitement prévue au protocole, de 12 semaines (84 jours) a été effectivement suivie par 104 patients (69,3%) randomisés dans le groupe OXN PR et par 76 patients (68,8%) des patients randomisés dans le groupe placebo. La durée médiane de traitement observée a été plus longue dans le groupe OXN PR (91,0 jours, 1-99 jours) par comparaison au groupe placebo (68,0 jours, 2-103 jours).

Le traitement a été arrêté pour cause d'effets indésirables chez 19 patients (12,7%) du groupe OXN PR et chez 7 patients (4,5%) du groupe placebo.

La proportion des événements indésirables (EI) a été plus élevée dans le groupe OXN PR (84,0%, 126 patients) que dans le groupe placebo (68,8%, 106 patients). Au total, 365 (67,3%) des 542 EI dans le groupe OXN PR et 170 (60,1%) des 283 EI rapportés dans le groupe placebo ont été considérés comme ayant un lien avec le traitement.

Les effets indésirables suivants ont été plus fréquents dans le groupe OXN PR que dans le groupe placebo : constipation (21,3% vs 4,5%), fatigue (30,0% vs 13,6%), nausée (19,3% vs 9,1%), maux de tête (15,3% vs 9,7%), hyperhidrose (13,3% vs 3,9%), bouche sèche (8,7% vs 2,6%) et vertiges (8,7% vs 2,6%). La majorité de ces EI a été d'intensité légère à modérée.

Lorsqu'une constipation a été rapportée, elle a été d'intensité légère à modérée le plus souvent. Elle a provoqué l'arrêt du traitement chez 1 patient, a nécessité une réduction de dose chez 1 patient et l'ajout d'un traitement supplémentaire chez 10 patients. Elle a été déclarée cliniquement significative chez 11 patients (7,3%) du groupe OXN PR.

Données issues de la phase de suivi

Les données présentées proviennent du suivi d'un effectif de patients limité à 197 patients suivis jusqu'à 40 semaines supplémentaires après la fin de la phase comparative de 12 semaines. Le taux de suivi a été de 80% (20% d'arrêts prématurés du traitement). Ils doivent être interprétés avec prudence.

La fréquence des effets indésirables (y compris ceux considérés comme graves ou sévères) durant la phase de suivi a été comparable à celle observée durant la phase comparative.

Tableau VI : comparaison des effets indésirables (fréquence) dans les groupes OXN PR entre la phase comparative et la phase de suivi de l'étude OXN 3502

	phase comparative N= 150 (groupe OXN PR)	phase de suivi non comparative N = 197
Patients avec au moins 1 EI relié n(%) / Nombre EI	109 (72,7%) / 365	112 (56,9%) / 300
Patients avec au moins 1 EI sévère relié n (%) / Nombre EI	17 (11.3%) / 19	18 (9.1%) / 30
Patients avec au moins 1 EI grave relié n(%) / Nombre EI	5 (3.3%) / 7	3 (1.5%) / 3

Les effets indésirables les plus fréquents durant la phase de suivi ont été les mêmes que ceux rapportés au cours de la phase comparative : constipation (30 patients, soit 15,2% des patients sous OXN PR), nausée (20, 10,2%), fatigue (19, 9,6%), somnolence (16, soit 8,1%) et hyperhidrose (14, 7,1%).

Suivi des effets indésirables pouvant survenir au cours d'un traitement au long cours par opioïde :

- Augmentation paradoxale de symptômes : aucun cas du au traitement n'a été rapporté au cours des 52 semaines de l'étude.
- Dépendance : aucun cas de dépendance psychique (addiction) n'a été observé. Dix autres patients ont eu en revanche des signes de dépendance physique au cours des quatre semaines suivant l'arrêt de la phase de suivi, sachant que chez 8 d'entre eux, l'arrêt n'a pas été progressif. Le CHMP a souhaité que le RCP mentionne clairement la nécessité d'une diminution progressive des doses à l'arrêt du traitement. De plus, il a été décidé de contre-indiquer TARGINACT chez les patients ayant des antécédents d'abus d'opioïdes.
- Syndrome de sevrage : deux cas (dont un au cours de la phase en comparative) ont été observés.
- Abus, mésusage : aucun cas n'a été rapporté au cours des 52 semaines de l'étude.

Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables sous traitement par TARGINACT fréquents ou très fréquents sont les suivants : bouffées de chaleur, céphalées, constipation, dépression, diminution ou perte de l'appétit, douleur thoracique, fatigue, hyperhidrose, insomnie, nausées, prurit, sensations vertigineuses, tremblements, paresthésies, réactions cutanées, somnolence et perturbation de l'attention, troubles visuels, vertiges.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité de TARGINACT, association à doses fixes d'oxycodone et de naloxone (OXN PR), a été évaluée dans le traitement du syndrome des jambes sans repos idiopathique par une étude de supériorité randomisée versus placebo. La durée de la phase comparative a été de 12 semaines, celle de la phase d'extension, non comparative, de 40 semaines.

Les patients ont été inclus majoritairement à un stade sévère (score IRLS compris entre 21 et 30) ou très sévère (score IRLS compris entre 31 et 40). À la randomisation, le score moyen IRLS dans la population FAS a été de 31,62 (écart-type = 4,52). Les patients de cette phase comparative avaient donc un SJSR très sévère. Sur les 306 patients randomisés (150 dans le groupe OXN PR et 154 dans le groupe placebo), 263 (95,3%) avaient préalablement reçus au moins un traitement par un agoniste dopaminergique et 237 (86%) étaient encore traités au moment de la randomisation. Les patients pour être inclus devaient être en échec au traitement dopaminergique. L'échec a été défini par une réponse initiale insatisfaisante, une réponse devenant insatisfaisante au cours du temps (score IRLS), la survenue d'un phénomène d'augmentation ou d'effets indésirables non tolérés malgré une posologie adaptée. La durée de traitement par au moins un médicament dopaminergique devait être au minimum de 4 semaines, sauf en cas d'effets indésirables non tolérés.

Le critère principal de jugement a été l'évolution du score IRLS entre le début de la randomisation et la 12^{ème} semaine. Une amélioration significative et cliniquement pertinente du score moyen IRLS a été mise en évidence en faveur du groupe OXN PR, avec une diminution du score moyen IRLS de 5,9 points comparé au placebo à la 12^{ème} semaine.

Parmi les autres critères d'efficacité, on note une amélioration de la qualité de vie globale plus élevée ainsi qu'une amélioration du sommeil sous OXN PR que sous placebo. Ces résultats, bien que concernant des critères cliniquement pertinents, doivent néanmoins être interprétés avec prudence car il s'agit de critères secondaires.

Les effets indésirables suivants ont été plus fréquents dans le groupe OXN PR que dans le groupe placebo : constipation (21,3% versus 4,5%), fatigue (30,0% versus 13,6%), nausée (19,3% versus 9,1%), maux de tête (15,3% versus 9,7%), hyperhidrose (13,3% versus 3,9%), bouche sèche (8,7% versus 2,6%) et vertiges (8,7% versus 2,6%). Lorsqu'une constipation a été rapportée, elle a été d'intensité légère à modérée le plus souvent. Elle a provoqué l'arrêt du traitement chez 1 patient, a nécessité une réduction de dose chez 1 patient et l'ajout d'un traitement supplémentaire chez 10 patients. Elle a été considérée comme cliniquement significative chez 11 patients (7,3%) du groupe OXN PR.

Durant la phase d'extension de 40 semaines (permettant un suivi du traitement jusqu'à 52 semaines), le bénéfice au score IRLS s'est maintenu chez les patients en fin de suivi avec 20% de patients ayant arrêté prématurément le traitement. Le profil de tolérance sous OXN PR a été similaire à celui observé au cours de la phase comparative (nature et fréquence des effets indésirables). Aucun cas d'abus, de mésusage ou d'augmentation paradoxale des symptômes de SJSR sous OXN PR n'a été rapporté y compris au cours de la phase de suivi de 40 semaines. Par contre, 10 patients ont eu des signes de dépendance physique au cours des quatre semaines suivant l'arrêt de la phase de suivi sachant que chez ces 8 patients, l'arrêt n'a pas été progressif.

Pour limiter les risques de dépendance, abus et mésusage, plusieurs mesures ont été décidées suite aux recommandations du CHMP. Elles figurent au RCP de TARGINACT :

- TARGINACT est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'abus d'opioïdes.
- Le traitement doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge du syndrome des jambes sans repos.
- La posologie doit être diminuée progressivement avant l'arrêt du traitement.
- La dose maximale en oxycodone ne doit pas dépasser 60 mg/j. Le RCP précise par ailleurs que la posologie moyenne prescrite dans l'étude a été de 20 mg en oxycodone (et 10 mg en naloxone). On notera que cette posologie est plus faible que celle habituellement prescrite pour traiter les douleurs relevant d'un traitement par oxycodone.

- Il est préconisé de réévaluer le rapport bénéfice/risque tous les 3 mois et de réduire la posologie avant d'envisager une poursuite du traitement au-delà de 1 an.

Certaines limites doivent être soulignées.

Concernant la quantité d'effet :

- La réduction du score IRLS en comparaison au placebo après 12 semaines, établie dans une seule étude randomisée, a été de l'ordre de 6 points sur une échelle de 40 points. La quantité d'effet apparaît modeste.
- L'effet du traitement sur les troubles du sommeil ou la qualité de vie, ayant été testé sur des critères secondaires à caractère exploratoire, est suggéré mais n'est pas clairement établi.

Concernant la durée de l'étude :

- L'évaluation de la tolérance et de l'efficacité de TARGINACT au-delà de 12 semaines repose sur des données de suivi d'un nombre restreint de patients (moins de 200) tous traités par TARGINACT. Les données collectées durant les 40 semaines du suivi sont en faveur d'un maintien de l'efficacité (quantité d'effet similaire). Des cas rares de syndrome de sevrage et de dépendance physique ont été rapportés. Aucun cas d'aggravation paradoxale des symptômes du SJSR n'a été observé. Néanmoins, l'interprétation de ces résultats doit être prudente compte-tenu de la méthodologie : phase d'extension descriptive, sans analyse statistique, portant sur une population sélectionnée et de taille réduite. Une étude d'utilisation en vie réelle doit être réalisée pour mieux cerner ces risques (cf. ci-dessous).

Concernant la transposabilité :

- La taille des effectifs limitée au regard de la prévalence du SJSR. De plus, il n'y a pas de donnée clinique au-delà de 1 an de traitement. Or TARGINACT est susceptible d'être prescrit au long cours dans cette indication.

08.4 Programme d'études

Un plan de gestion des risques a été mis en place pour mieux caractériser la survenue éventuelle d'une tolérance, d'une dépendance et/ou d'un usage détourné de TARGINACT.

Le laboratoire s'est engagé également à réaliser une étude d'utilisation (étude PASS OXN9514) chez les patients traités pour un SJSR. Le critère principal de cette étude sera l'incidence de survenue d'une accoutumance, d'une dépendance, d'un abus ou d'un mésusage. L'utilisation concomitante d'opioïdes et la conduite tenue lors de l'arrêt du traitement seront aussi analysées (critères secondaires). L'étude, d'une durée de 5 ans, sera descriptive. La collecte des informations sera faite à partir de bases de données de deux pays européens, l'Allemagne (GePARD : German Pharmacoepidemiological Research Database) et l'Italie (HSD : Italian Health Search Database).

Le calendrier prévisionnel, communiqué par le laboratoire, est le suivant : finalisation du protocole fin 2015, collecte des données jusqu'en 2019 avec communication du suivi de l'étude et des résultats intermédiaires dans les PSUR annuellement. Les résultats définitifs ne seront pas disponibles avant 2020.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁵

Le SJSR ne doit être traité qu'après avoir établi le diagnostic de façon certaine et évaluer sa sévérité (fréquence et intensité des symptômes, handicap induit). Les patients très sévères sont définis comme ceux ayant des symptômes invalidants, une perturbation importante 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.

La prescription d'un agoniste dopaminergique (SIFROL, NEUPRO) n'est recommandée par la commission de la Transparence que chez les patients ayant un SJSR idiopathique très sévère, avec une prescription initiale médicale réalisée par un neurologue ou un médecin spécialiste exerçant dans un centre du sommeil.

TARGINACT est un traitement de 2^{ème} intention : en cas d'échec ou d'intolérance aux agonistes dopaminergiques. Conformément à son AMM, la plus faible dose efficace doit être recherchée. Son rapport bénéfice/risque doit être réévalué tous les 3 mois. Pour rappel, l'oxycodone (sans naloxone) est déjà utilisée (hors AMM) dans cette indication.

TARGINACT n'a pas été évalué au-delà de 1 an de traitement. Selon le RCP, avant d'envisager la poursuite du traitement au-delà de 1 an de traitement, une diminution progressive des doses sur une période d'environ une semaine doit être effectuée pour établir si la poursuite du traitement reste justifiée.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

■ Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est classé parmi les insomnies chroniques organiques. Le SJSR sévère à très sévère n'engage pas le pronostic vital, n'entraîne pas de complications graves ni de handicap mais altère de façon plus ou moins importante le sommeil et la qualité de vie.

■ TARGINACT est un traitement à visée symptomatique.

■ Son rapport efficacité/effets indésirables est modéré dans le traitement des formes sévères à très sévères du SJSR, notamment en raison des incertitudes sur son profil de tolérance au long cours.

■ Après échec d'un traitement par agoniste dopaminergique, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ayant une indication validée par une AMM. Les alternatives non médicamenteuses, notamment des conseils d'hygiène du sommeil, s'adressent à toutes les formes de la maladie.

■ TARGINACT est un traitement de 2^{ème} intention des formes très sévères de SJSR de l'adulte, après échec du traitement par agoniste dopaminergique.

■ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de la bénignité du SJSR idiopathique dans la grande majorité des cas et d'un retentissement attendu sur la qualité de vie modéré sauf dans les formes les plus sévères, le poids sur la santé publique de ce syndrome peut être considéré comme faible (les formes très sévères concernant de faibles effectifs).

⁵ Bertish S. Restless Legs Syndrome. Ann Intern Med 2015;163(9):ITC1.doi: 10.7326/AITC201511030.

Compte tenu des données cliniques disponibles (données après 12 semaines de traitement versus placebo dans une seule étude randomisée), l'impact attendu de TARGINACT sur la morbidité est globalement faible. La transposabilité des résultats de cette étude en situation réelle n'est pas garantie, en particulier du fait des difficultés de repérage des patients susceptibles de bénéficier du traitement médicamenteux et de la sous-utilisation de l'échelle IRLS en pratique clinique courante. De plus, les risques liés à l'utilisation au long cours de l'oxycodone (dépendance, syndrome de sevrage) et le risque d'augmentation paradoxale des symptômes sont mal connus.

En conséquence, dans l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour TARGINACT dans cette nouvelle indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TARGINACT modéré, uniquement dans le traitement du syndrome des jambes sans repos très sévères, après échec d'un traitement dopaminergique (SJSR).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos très sévère, après échec d'un traitement dopaminergique et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %.**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

TARGINACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans le traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos très sévère, après échec d'un traitement dopaminergique.

010.3 Population cible

La population cible est définie par les patients adultes ayant un syndrome des jambes sans repos idiopathique très sévères et qui sont en échec à un traitement par agoniste dopaminergique.

Selon le dernier avis de la commission de la Transparence, les patients ayant un diagnostic confirmé de syndrome des jambes sans repos à un stade modéré à sévère, avec des symptômes survenant au moins deux fois par semaine, les conduisant à consulter un médecin représenteraient 0,14% de la population générale. L'extrapolation de ces données de prévalence à la population française de plus de 18 ans, soit environ 49 millions de personnes, conduit à les estimer à au plus 70 000 patients en France.

La proportion de patients ayant une forme très sévères de SJSR n'est pas précisément connue mais est inférieure à 70 000 patients (cf. Avis de réévaluation de NEUPRO, 18 septembre 2013).

La proportion de patients en échec à un ou plusieurs agonistes dopaminergiques n'est pas connu.

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande que la prescription initiale médicale soit réalisée par un neurologue ou un médecin spécialiste exerçant dans un centre du sommeil.

► Demandes de données

La Commission de la transparence souhaite être tenue informée des résultats de l'étude d'utilisation (PASS OXN9514) chez les patients traités pour un SJSR demandée par le CHMP pour l'octroi de l'AMM dans cette nouvelle indication.