



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

9 mars 2011

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

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

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

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

**Laboratoire GlaxoSmithKline**

Ropinirole (chlorhydrate de)

Liste I

Code ATC : N04BC04 (AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX)

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

(Pays rapporteur : France)

Date du dernier rectificatif : 1<sup>er</sup> juillet 2009

Conditions actuelles de prise en charge

Remboursement Sécurité sociale à 65 % 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  $\geq 31$  ;
- sous condition que la prescription initiale médicale soit réalisée par un neurologue ou un médecin spécialiste exerçant dans un centre du sommeil.

Non remboursable dans les formes modérées ou sévères de la pathologie.

Inscrit aux collectivités : dans les mêmes conditions.

Motif de la demande : réévaluation du Service Médical Rendu conformément à la saisine de la Direction Générale de la Santé en date du 14 juin 2010, suite à l'avis de réinscription du 10 mars 2010.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

## Indication thérapeutique

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

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

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

Posologie : cf. R.C.P.

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

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

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

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

Tableau 1 : Schéma posologique :

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

\* pour atteindre une amélioration optimale chez certains patients

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

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

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

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

## Nouvelles données depuis le précédent avis de la Commission

### A - Données d'efficacité

A -1 Dans son premier avis (22 décembre 2004), la Commission de la transparence avait émis un 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.

Depuis le premier avis de la Commission rendu en 2004, de nouvelles données cliniques d'efficacité ont été prises en compte à la rubrique « pharmacodynamie » du RCP. La rubrique « propriétés pharmacodynamiques » fait état de quatre études randomisées d'efficacité (contre deux évaluées dans le dernier avis de la Commission) :

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

Le RCP précise également par ailleurs que :

- « Il n'existe pas de données suffisantes pour démontrer l'efficacité à long terme du ropinirole dans le syndrome des jambes sans repos. »
- « L'analyse regroupée des données des quatre études randomisées sur 12 semaines évaluant le ropinirole versus placebo chez des patients présentant un syndrome des jambes sans repos modéré à sévère, a montré que les patients traités par ropinirole ont présenté une amélioration significative par rapport au placebo sur les domaines de l'échelle MOS Sleep (Medical Outcome Study Sleep) (Scores de 0 à 100 pour chaque domaine excepté pour la quantité de sommeil). Les différences ajustées entre les bras ropinirole et placebo ont été : de -15,2 (IC 95 % [-19,37 ; -10,94] ;  $p < 0,0001$ ) pour les troubles du sommeil, de 0,7 heure (IC95 % [0,49 ; 0,94] ;  $p < 0,0001$ ) pour la quantité de sommeil, de 18,6 (IC95% [13,77 ; 23,45] ;  $p < 0,0001$ ) pour la qualité du sommeil et de -7,45 (IC95 % [-10,86 ; -4,23] ;  $p < 0,0001$ ) pour la somnolence diurne.
- Un phénomène de rebond suivant l'interruption du traitement par ropinirole ne peut pas être exclu (rebond de fin de traitement). Au cours des essais cliniques, bien que le score moyen total de l'IRLS, 7 à 10 jours après arrêt de traitement ait été plus élevé chez les patients traités par ropinirole comparativement aux patients sous placebo, la sévérité des symptômes à l'arrêt du traitement n'a généralement pas été supérieure à celle observée lors de leur état initial.
- Dans les études cliniques, la plupart des patients étaient d'origine caucasienne. »

A -2 Depuis le précédent avis de la Commission (avis de réinscription du 10 mars 2010), aucune étude clinique nouvelle d'efficacité concernant la population de l'indication remboursable n'a été fournie par le laboratoire.

Les résultats de l'étude post-AMM (ROR104836) demandée par le CHMP (Europe) dans le cadre d'une procédure d'arbitrage ont déjà été décrits et commentés dans l'avis du 10 mars 2010 (cf. annexe 1). Globalement, les résultats de cette étude sont en faveur d'un bénéfice du ropinirole en comparaison au placebo. Mais l'amplitude de ce bénéfice apparaît faible et la question de sa pertinence clinique se pose. Les résultats laissent penser que ce bénéfice se réduit au cours du temps. Dans le sous-groupe des patients les plus sévères, aucun bénéfice n'est mis en évidence au long cours en sachant que la taille de cet effectif est réduite. Cette étude n'a donc pas permis de confirmer l'intérêt du médicament chez les patients les plus sévères.

Une méta-analyse de 6 essais (dont les essais 190, 191, 194, et 188, Hansen et al, 2009), a eu pour objectif d'évaluer le ropinirole par rapport au placebo sur l'échelle sommeil (MOS-sleep) et l'échelle d'évaluation clinique globale (CGI-I) utilisées dans ces études. Cette méta-analyse ne permet pas de documenter l'efficacité clinique du ropinirole dans les formes très sévères.

#### B - Actualisation des données de pharmacovigilance (post commercialisation)

- Selon les données internationales de pharmacovigilance durant la période du dernier PSUR (Periodic Safety Update Report) couvrant la période du 9 janvier 2010 au 8 juillet 2010 : un total de 72 observations a été rapporté. En prenant les cas selon les critères ICH, 32 observations ont été notifiées au laboratoire dont 11 présentaient un critère de gravité pour l'indication SJSR. L'exposition sur cette période a été estimée à environ 49.1 millions patient-jours. Les événements les plus fréquemment rapportés ont été des affections neurologiques (19%), des troubles généraux et anomalies au site d'administration (15%) et des affections gastro-intestinales (8%).
- En dehors des effets indésirables déjà connus (notamment nausées, vomissements, hypotension, hallucinations, somnolence voir accès soudains de sommeil), pour rappel, le RCP d'ADARTREL a été modifié depuis le premier examen en 2004 ; les rubriques « Mises en garde et effets indésirables » du RCP font désormais mention des informations suivantes :
  - « Une aggravation paradoxale des symptômes du syndrome des jambes sans repos : début plus précoce (augmentation) et réapparition des symptômes tôt le matin (rebond en début de matinée) peuvent être observés lors du traitement par ropinirole. Dans ce cas, ce traitement devra être réévalué et une adaptation de la posologie ou un arrêt du traitement devront être envisagés ».
  - Des troubles du contrôle des impulsions incluant le jeu pathologique et l'hypersexualité, et une augmentation de la libido, ont été décrits chez des patient traités par agonistes dopaminergiques, y compris le ropinirole principalement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Ces troubles ont été rapportés spécialement à doses élevées et étaient généralement réversibles lors de la diminution de la dose ou de l'arrêt du traitement. Dans quelques cas, d'autres facteurs étaient présents tels que des antécédents de comportements compulsifs.  
Note. Les agonistes dopaminergiques ont fait l'objet d'une lettre adressée par l'Afssaps aux prescripteurs en juillet 2009 concernant un effet indésirable commun à la classe des agonistes dopaminergiques : le trouble du contrôle des impulsions<sup>1</sup>. Cet effet indésirable a été principalement observé chez des patients traités pour une maladie de Parkinson avec des posologies élevées ou lors d'association de plusieurs médicaments dopaminergiques. L'indication concernait exceptionnellement le traitement d'une maladie endocrinienne.
  - Des réactions d'hypersensibilité (incluant urticaire, angioedème, éruption cutanée, prurit).
  - Des réactions psychotiques (autres que des hallucinations) incluant délires, illusions, paranoïa ont été observées.

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

## C - Données d'utilisation

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

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

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

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

Cette étude, demandée par la Commission, n'a pas été mise en place par le laboratoire malgré une lettre de relance de la Commission datée du 15 octobre 2008. Le groupe ISPEP tient à rappeler que l'étude post-inscription demandée n'a jamais été mise en place, malgré la validation du protocole en 2008.

### Données provenant de l'étude de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB)

- Une étude sur les conditions d'utilisation d'ADARTREL sur la base de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) du Régime Général de l'Assurance Maladie a été présentée par le laboratoire ; ces données complémentaires ont conduit à la suspension de l'instruction dans leur attente jusqu'au 5 janvier 2011.
- Par rapport aux résultats présentés, il peut être noté que :
  - d'après les données EGB extrapolées à la population française, la population traitée par Adartrel reste comprise dans les estimations de la population cible ;
  - plus d'un tiers des prescriptions initiales ne sont pas le fait de médecins neurologues ou exerçant dans un centre du sommeil comme cela a été recommandé par la Commission dans son avis de 2004 ;
  - la posologie de fond de 1 mg est inférieure à la dose moyenne des essais (2 mg) et correspond à la limite basse indiquée dans le RCP (posologie maximale à 4 mg).
  - Sur les données EGB présentées, le groupe ISPEP tient à préciser qu'elles ne répondent à aucun des deux points de la demande.
  - En effet, ces données ne permettent pas de déterminer le niveau de sévérité des patients traités par ADARTREL pour SJSR (variable non incluse dans cette base) et sont trop parcellaires pour permettre l'évaluation correcte de la prise en charge ou non d'une pathologie psychiatrique sous-jacente chez ces mêmes patients.

## **Réévaluation du 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 micro éveils, contribuer aux troubles du sommeil.
- ADARTREL est un traitement à visée symptomatique.
- L'efficacité du ropinirole dans le traitement du syndrome des jambes sans repos 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). La taille d'effet avait été considérée comme 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 des troubles du sommeil). L'effet observé chez les patients ayant un syndrome très sévère (score de sévérité supérieur ou égal à 31) apparaissait plus prononcé (amélioration de 6 points en faveur du ropinirole par rapport au placebo). Cependant, les données comparatives versus placebo provenant de l'étude post-AMM demandée par le CHMP (Europe) n'ont pas permis de confirmer ce résultat ; ils suggèrent que la taille d'effet serait au mieux faible. Dans ce cas, la pertinence clinique n'est pas clairement établie à ce stade de sévérité de ce syndrome.

Les effets indésirables du ropinirole sont ceux connus dans la maladie de Parkinson. La posologie moindre utilisée dans cette indication (doses 3 à 4 fois plus faibles) avait laissé espérer une meilleure tolérance. Néanmoins, les données de pharmacovigilance n'ont pas permis de confirmer cette attente (cf. modifications du RCP).

Au total, l'appréciation du rapport efficacité/effets indésirables du ropinirole au stade très sévère du SJSR n'est pas établi clairement. De plus, le laboratoire n'a pas réalisé l'étude post-inscription qui aurait permis de s'assurer du bon usage d'ADARTREL et de valider la stratégie thérapeutique proposée par la Commission : médicament pouvant être utile à la prise en charge des patients uniquement dans les formes très sévères. En mars 2010, la Commission avait attiré l'attention de la DGS, de la DSS et du CEPS sur le fait que cette étude demandée en décembre 2004 n'avait pas été réalisée, ce qu'elle a considéré comme un manquement préjudiciable aux patients.

- Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse, ADARTREL étant la seule spécialité indiquée dans cette pathologie (et remboursable). 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.

Cependant, 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 formes les plus sévères, suggèrent que le fardeau de la maladie est faible.

La prise en charge du SJSR ne représente pas un besoin de santé publique.

Compte tenu des résultats présentés, l'impact d'ADARTREL sur la morbidité est faible. Un impact négatif ne peut être écarté du fait des effets indésirables potentiels (aggravation paradoxale des symptômes, troubles du contrôle des impulsions notamment).

La transposabilité des résultats des essais en situation réelle est douteuse, en particulier du fait des difficultés de repérage des patients susceptibles de bénéficier du traitement médicamenteux. Les données disponibles ne permettent pas d'écarter le risque que les manifestations du SJSR soient l'expression d'autres pathologies, en particulier de nature psychiatrique qui nécessiteraient un traitement spécifique.

Les données de l'EGB montrent une stabilité des co-délivrances de toutes les classes des médicaments du système nerveux central et l'argument qu'Adartrel diminuerait le recours aux psychotropes, n'est donc pas démontré.

En conséquence, Adartrel ne présente pas d'intérêt de santé publique dans le SJSR.

Conclusion : le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant pour justifier sa prise en charge dans le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique y compris dans les formes très sévères.

Recommandations de la commission : avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.