

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS
19 décembre 2012

SIFROL 0,088 mg/0,125 mg, comprimés

Boîte de 30 (CIP : 34009 363 467 9-6)

Boîte de 100 (CIP : 34009 363 468 5-7)

SIFROL 0,18 mg/0,25 mg, comprimés

Boîte de 30 (CIP : 34009 363 469 1-8)

Boîte de 100 (CIP : 34009 363471 6-8)

SIFROL 0,35 mg/0,5 mg, comprimés

Boîte de 30 (CIP : 34009 363 472 2-9)

Boîte de 100 (CIP : 34009 363 473 9-7)

SIFROL 0,7 mg/1,0 mg, comprimés

Boîte de 30 (CIP : 34009 363474 5-8)

Boîte de 100 (CIP : 34009 363475 1-9)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

DCI	pramipexole
Code ATC (année)	N04BC05 (agoniste dopaminergique)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu dans le traitement symptomatique du syndrome idiopathique des jambes sans repos (SJSR) à la demande de la Commission (en application de l'article R 163-21 du Code la Sécurité Sociale)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Chez l'adulte : traitement symptomatique du syndrome idiopathique des jambes sans repos modéré à sévère à des doses allant jusqu'à 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) »

SMR :	Modéré chez les patients ayant un SJSR idiopathique très sévère.
ASMR :	SIFROL apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients ayant un syndrome des jambes sans repos idiopathique très sévère.
Place dans la stratégie thérapeutique :	Traitement de 1 ^{ère} intention chez les patients ayant un SJSR idiopathique très sévère.
Recommandations :	<p>Une étude post-inscription doit être réalisée. Cette étude permettra d'apprécier l'éventuel écart entre la population cible dans le SJSR très sévère et la population effectivement rejointe.</p> <p>La Commission souhaite que la prescription initiale médicale soit réalisée par un neurologue ou un médecin spécialiste exerçant dans un centre du sommeil.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Initiale (procédure européenne centralisée) : 14 octobre 1997 Extension d'indication : 6 avril 2006 Plan de Gestion de Risque (PGR) européen en cours ¹
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2012 N Système nerveux central N04 Médicament antiparkinsonien N04B Dopaminergiques N04BC Agonistes dopaminergiques N04BC05 Pramipexole
--------------------	---

02 CONTEXTE

SIFROL (pramipexole), agoniste dopaminergique est une spécialité déjà inscrite dans le traitement symptomatique de la maladie de Parkinson (SMR important et ASMR V par rapport à la bromocriptine, avis du 2 juin 2004). Il est remboursable à 65% (hors ALD) dans cette indication depuis juillet 2005.

Dans le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique (SJSR), la Commission a rendu un avis favorable à l'inscription, uniquement dans les formes très sévères (SMR important et ASMR IV dans la prise en charge, avis du 28 février 2007). Cette spécialité n'a jamais été inscrite dans cette indication.

Cet avis favorable a été assorti d'une recommandation de prescription initiale réalisée par un neurologue ou un médecin spécialiste exerçant dans un centre du sommeil et à la réalisation d'une étude qui a pour objectif d'apprécier l'écart entre la population cible du remboursement (patients très sévères) et la population rejointe et de vérifier le bon usage du médicament, notamment en raison du risque de traitement par ce médicament chez des patients ne le nécessitant pas.

Les patients très sévères sont définis comme ceux 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.

Deux autres agonistes dopaminergiques sont également indiqués dans le traitement symptomatique du SJSR (formes modérés à sévères) : ADARTREL (ropinirole) et NEUPRO (rotigotine). Le premier a été radié en mars 2012 et le laboratoire exploitant le second n'a jamais demandé son inscription ; NEUPRO est toutefois inscrit sur les listes sécurité sociale et collectivités dans la maladie de Parkinson.

La mise à disposition des patients de thérapies, en particulier médicamenteuse, dans le SJSR dans sa forme très sévère posant problème, la Commission a décidé de réévaluer SIFROL (pramipexole) dans cette indication.

¹ Cf. Site internet de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/Medicaments-sous-surveillance-renforcee/Agonistes-dopaminergiques-et-Levodopa/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/Medicaments-sous-surveillance-renforcee/Agonistes-dopaminergiques-et-Levodopa/(language)/fre-FR).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Chez l'adulte :

- Traitement des symptômes et signes de la maladie de Parkinson idiopathique, en monothérapie (sans lévodopa) ou en association à la lévodopa, quand, lorsqu'au cours de l'évolution de la maladie, au stade avancé, l'effet de la lévodopa s'épuise ou devient inconstant et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effets « on-off »).
- **Traitement symptomatique du syndrome idiopathique des jambes sans repos modéré à sévère à des doses² allant jusqu'à 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) : cf. Posologie et Mode d'administration.** » (Indication réévaluée)

04 POSOLOGIE

Syndrome des jambes sans repos : la dose initiale recommandée de SIFROL est de 0,088 mg de la forme base (0,125 mg de la forme sel), à prendre une fois par jour 2 à 3 heures avant le coucher. Pour les patients nécessitant un soulagement supplémentaire de leurs symptômes, la dose peut être augmentée tous les 4 à 7 jours, jusqu'à la dose maximale de 0,54 mg par jour de la forme base (0,75 mg de la forme sel), comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Schéma d'adaptation posologique de SIFROL :		
Étape d'adaptation posologique	Dose quotidienne en 1 prise unique le soir	
	en mg de base	en mg de sel
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75

* Si nécessaire.

La réponse du patient doit être déterminée après 3 mois de traitement et la nécessité de la poursuite de ce dernier doit être reconsidérée. Si le traitement est interrompu plus de quelques jours, il doit être réinstauré en respectant une période d'adaptation de la dose comme décrit plus haut.

Arrêt du traitement :

Le traitement par SIFROL peut être arrêté sans diminution progressive des doses, tant que la dose quotidienne pour le traitement du syndrome des jambes sans repos n'excède pas 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel).

Dans un essai clinique contrôlé contre placebo de 26 semaines, un phénomène de rebond des symptômes du syndrome des jambes sans repos (aggravation de la sévérité des symptômes par rapport à l'état initial) a été observé chez 10 % des patients (14 sur 135) après une interruption brutale du traitement. Cet effet est identique pour toutes les doses.

² Dans la littérature, les doses de pramipexole sont toujours exprimées par rapport à la forme salifiée. Dans ce texte, les doses sont exprimées à la fois pour la forme base et la forme sel (entre parenthèses).

Posologie en cas d'insuffisance rénale :

L'élimination du pramipexole est dépendante de la fonction rénale. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 20 ml/min, aucune diminution de la dose quotidienne n'est nécessaire.

L'utilisation de SIFROL n'a pas été étudiée chez les patients hémodialysés ou atteints d'insuffisance rénale sévère.

Posologie en cas d'insuffisance hépatique :

Une insuffisance hépatique ne nécessite pas en principe de diminution de la posologie, puisqu'environ 90 % du principe actif est éliminé par voie rénale.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est une affection neurologique sporadique ou héréditaire comportant une symptomatologie sensitivomotrice faite de sensations désagréables affectant préférentiellement les membres inférieurs et s'accompagnant d'un besoin irrésistible de bouger. Les symptômes sont plus sévères en fin de journée ; ils sont aggravés par l'immobilité prolongée et soulagés, partiellement et temporairement, par le mouvement.

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)³.

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 évolution⁴. 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 < 24
- forme sévère : score IRLS > 24 et < 30
- forme très sévère : score IRLS > 30

Dans les cas douteux (difficultés à s'exprimer, déments, enfants, intrication avec d'autres douleurs ou comorbidités) une vidéopolysomnographie permet de préciser le diagnostic en observant le comportement du patient la nuit en éveil (agitation continue avec de nombreux mouvements volontaires dans 100% des cas, plus rarement mouvements périodiques involontaires) et pendant le sommeil (mouvements périodiques involontaires dans 60% des cas).

Les patients se plaignent de troubles sensitifs (décharge électrique, sensation de piquûre, fourmillement, tension, brûlure) et de troubles affectifs (épuisant, pénible, insupportable, irritant et déprimant). La douleur est fréquente (60% des patients dans des séries hospitalières ; Allen, Arch Intern Med 2005 ; Karroum, Sleep Med 2011). Des troubles du sommeil peuvent aussi survenir. Ils se caractérisent par une insomnie avec hyper-éveil, pénible, douloureuse, avec des durées de sommeil de moins de 4 heures. Une somnolence diurne chez un tiers des patients est rapporté.

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.

³ Ekblom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. J Intern Med 2009;266(5):419-31.

⁴ Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Med 2003;4(2):121-32.

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 à ce jour une AMM en France : le ropinirole (ADARTREL) et le pramipexole (SIFROL) qui sont administrés par voie orale et la rotigotine (NEUPRO), administrée par voie transcutanée. Ils ont une 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 s'accompagnent de douleur, des médicaments contre la douleur peuvent être proposés (codéine, oxycodone). En cas de mouvements involontaires des jambes perturbant le sommeil, un traitement par un anticonvulsivant comme la gabapentine peut être envisagé.

Notamment, dans les formes sévères et très sévères, il existe un besoin thérapeutique mal couvert dans la mesure où ces trois médicaments 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

En France, deux autres agonistes dopaminergiques ont une AMM dans le traitement du syndrome idiopathique des jambes sans repos : ropinirole et rotigotine.

NOM (DCI) Laboratoire	Classe Pharmacothérapeutique identique ? oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
ADARTREL, comprimés (ropinirole)	Oui	Traitement symptomatique du SJSR idiopathique modéré à sévère chez l'adulte	30 mars 2011	insuffisant	sans objet	non
GLAXOSMITHKINE NEUPRO 2 mg/24h, dispositif transdermique (rotigotine) UCB Pharma			Pas de demande d'inscription sollicitée	sans objet	sans objet	non

A titre d'information, les médicaments utilisés hors AMM dans le traitement du SJSR sont notamment :

- de la lévodopa⁵ (SINEMET, MODOPAR),
- d'autres agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle : cabergoline (DOSTINEX), bromocriptine (PARLODEL) et lisuride (DOPERGINE). Ces médicaments exposent les patients au risque de valvulopathies et de fibrose systémique,
- d'une benzodiazépine, le clonazepam per os (RIVOTRIL)^{6,7},
- d'antiépileptiques : gabapentine (NEURONTIN) et prégabaline (LYRICA),
- d'opioïdes comme l'oxycodone (OXYCONTIN), tramadol, méthadone et morphine.

Conclusion :

ADARTREL et NEUPRO sont les comparateurs pertinents de SIFROL mais aucun n'est remboursable.

⁵ Six études cliniques ayant comparé la lévodopa au placebo et trois études à un agoniste dopaminergique ont été récemment analysées dans une méta-analyse Cochrane. Ces études ont inclus 521 patients et ont eu une durée de 1 à 8 semaines. Sous L-DOPA, le score de sévérité des symptômes (score sur une échelle de 0 à 10) a été réduit de 1,34 points ([IC 95% : -2,18 à -0,5], p=0,002) dans 2 essais contre placebo ; les mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil ont été réduits de 26,3 /h de sommeil comparativement au placebo ([IC 95% : - 30,53 à -22,02], p<0,00001). Dans deux études versus placebo, la qualité du sommeil (SMD : 0,92 [IC 95% : 0,52 à 1,33, p<0,00001) et la qualité de vie (3,23 mm sur une échelle visuelle analogique de 50 mm [IC 95% : 1,64 à 4,82], p<0,0001) ont été aussi améliorées sous lévodopa.

⁶ Matthews WB. Treatment of the restless legs syndrome with clonazepam. Br Med J 1979;1(6165):751.

⁷ L'inscription du clonazepam sur la liste des produits toxiques depuis janvier 2012, liée à son détournement à des fins d'addiction, impose dorénavant une délivrance sur ordonnance sécurisée pour une période n'excédant pas un mois.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Aux Etats-Unis d'Amérique (USA), quatre médicaments ont obtenu une AMM de la FDA dans le traitement du SJSR modéré à sévère : pramipexole (MIRAPEX, MIRAPEXIN, SIFROL), ropinirole (ADARTREL et ses génériques), rotigotine (NEUPRO) et, depuis le 6 avril 2011, la gabapentine enacarbil (HORIZANT).

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

CF Annexe 1

Date de l'avis	28 février 2007 (inscription)
Indication	Traitement symptomatique du syndrome idiopathique des jambes sans repos modéré à sévère
SMR (libellé)	- Important dans les formes très sévères du SJSR idiopathique. - Insuffisant dans les autres formes du SJSR.
ASMR (libellé)	Les spécialités SIFROL partagent l'amélioration du service médical rendu faible (niveau IV) des spécialités ADARTREL (ropinirole) dans la prise en charge des patients ayant un SJSR idiopathique très sévère.
Etudes demandées	La Commission de la Transparence souhaite que le laboratoire réalise une étude afin d'apprécier l'écart entre la population cible dans le SJSR 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 obtenus à la fin de la première année de cette étude.

09 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Les nouvelles données cliniques présentées par le laboratoire reposent sur les résultats de trois études post-AMM (de phase IV) ayant comparé le pramipexole au placebo chez des patients ayant un syndrome des jambes sans repos idiopathique (cf Annexe 2) :

- Une étude contrôlée, randomisée, double aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et les effets indésirables du pramipexole per os après 26 semaines de traitement à la dose de 0,125 à 0.75 mg/j au placebo chez des patients ayant un SJSR modéré à sévère (étude 248.629)⁸.
- Une étude contrôlée, randomisée, double aveugle, dont l'objectif était de comparer, après 12 semaines de traitement, l'efficacité du pramipexole à la dose de 0,125 mg/j à 0,75 mg/j à celle du placebo sur les symptômes du SJSR (basé sur l'échelle IRLS), les troubles de l'humeur (basé sur l'item 10 de l'échelle IRLS) et les symptômes dépressifs (basé sur le BDI-II - Beck Depression Inventory-II) chez des patients ambulatoires ayant un SJSR de sévérité non précisée (étude 248.604)⁹.
- Une étude contrôlée, randomisée, double aveugle, dont l'objectif était de comparer, après 12 semaines de traitement, l'efficacité du pramipexole à la dose de 0,125 à 0.75 mg/j par jour à celle du placebo sur les symptômes du SJSR (basé sur l'IRLS) et sur l'altération du sommeil (basé sur l'échelle de sommeil MOS – Medical Outcome Study chez des patients ambulatoires ayant un SJSR modéré à sévère (étude 248.615)¹⁰.

Autres données : une méta-analyse Cochrane^{11,12} a évalué l'efficacité des agonistes dopaminergiques dans le traitement du SJSR.

Aucune étude d'efficacité ou de tolérance n'a comparé le pramipexole au ropinirole ou à la rotigotine dans le SJSR. En revanche, on dispose d'une étude ayant comparé le pramipexole à la L-DOPA. De plus, une étude a comparé le ropinirole au lisuride (cf. méta-analyse Cochrane des études contrôlées avec la lévodopa¹³).

09.1 Efficacité

9.1.1 Pramipexole versus placebo

Dans l'étude 248.629, réalisée entre mai 2007 et juillet 2008 (42 centres de 9 pays européens), 331 patients ont été randomisés, 329 ont reçu le traitement : 166 dans le groupe pramipexole et 163 dans le groupe placebo. Le critère principal de jugement a été la modification du score total IRLS après 26 semaines de traitement par rapport à l'état initial.

⁸ B. Högl et al. Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless-leg syndrome. *Sleep Med.* 2011;12(4):351-60.

⁹ P. Montagna et al. Randomized trial of pramipexole for patients with restless legs syndrome (RLS) and RLS-related impairment of mood. *Sleep Med* 2011;12(1):34-40.

¹⁰ L. Ferini-Strambi et al. Effect of pramipexole on RLS symptoms and sleep: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Sleep Med* 2008;9(8):874-81.

¹¹ Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Riemann D, Kriston L, Hornyak M. Dopamine agonists for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3):CD006009.

¹² Hornyak M, Trenkwalder C, Kohnen R, Scholz H. Efficacy and safety of dopamine agonists in restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2012 Mar;13(3):228-36. Epub 2012 Jan 27.

Hornyak M, Trenkwalder C, Kohnen R, Scholz H.

¹³ Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Riemann D, Kriston L, Hornyak M. Levodopa for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD005504.

Critère principal de jugement : après 26 semaines de traitement, il a été observé une diminution de la moyenne ajustée du score total IRLS de - 13,7 dans le groupe pramipexole et de - 11,1 points dans le groupe placebo, soit une différence moyenne en faveur du pramipexole de -2,6 points, $p=0,0077$.

Parmi les critères secondaires :

- le pourcentage de répondeurs IRLS (définis par une réduction du score $\geq 50\%$) a été plus important dans le groupe pramipexole (58,6%) que dans le groupe placebo (42,8%), $p = 0,0044$.
- le pourcentage des répondeurs selon la CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement scale / bien améliorés, très améliorés) a été plus important dans le groupe pramipexole (68,5 % : 111 sur 162) que dans le groupe placebo (50,3 % : 80 sur 159), $p=0,001$.

Les résultats de cette étude post-AMM ont été intégrés dans le RCP de SIFROL.

Dans l'étude 248.604, réalisée entre juillet 2006 et juin 2007 dans 9 pays (Italie, Angleterre, Irlande, Espagne, Allemagne, Suède, Finlande, France et Corée), 404 patients ont été randomisés et 403 ont reçu le traitement : 200 dans le groupe placebo et 203 dans le groupe pramipexole. La population en intention de traiter était composée de 199 patients dans le groupe placebo et 203 dans le groupe pramipexole.

Les résultats (analyse en intention de traiter) ont été les suivants après 12 semaines de traitement :

- la variation moyenne ajustée du score total de l'IRLS a été plus importante dans le groupe pramipexole ($-14,2 \pm 0,7$) que dans le groupe placebo ($-8,1 \pm 0,7$), $p < 0,0001$.
- la variation moyenne ajustée au BDI-II a été plus importante dans le groupe pramipexole ($-7,3 \pm 0,4$) que dans le groupe placebo ($-5,8 \pm 0,5$), $p = 0,0199$.
- le pourcentage de répondeur (réduction vers une atteinte nulle ou légère, l'item 10 de l'IRLS) a été plus important dans le groupe pramipexole (75,9%) que dans le groupe placebo (57,3%), $p < 0,0001$.

Dans l'étude 248.615, réalisée entre août 2006 et mai 2007 auprès de 49 centres dans 9 pays (Italie, Allemagne, Angleterre, Irlande, Espagne, Suède, Finlande, Danemark et Norvège), 369 patients ont été randomisés et traités : 187 dans le groupe placebo et 182 dans le groupe pramipexole.

La population en intention de traiter (analyse principale) était composée de 357 patients, 179 patients dans le groupe placebo et 178 dans le groupe pramipexole.

Après 12 semaines de traitement :

- score IRLS : la variation moyenne ajustée par rapport à l'état initial a été plus importante dans le groupe pramipexole ($-13,4 \pm 0,7$) que dans le groupe placebo ($-9,6 \pm 0,7$), $p \leq 0,0001$.
- score MOS de troubles du sommeil : la variation moyenne ajustée par rapport à l'état initial a été plus importante dans le groupe pramipexole ($-25,3 \pm 1,5$) que dans le groupe placebo ($-16,8 \pm 1,5$), $p \leq 0,0001$.

9.1.2 Méta-analyse Cochrane

La méta-analyse Cochrane a inclus les études contrôlées et randomisées disponibles en décembre 2008 pour le lisuride, le pergolide et la cabergoline (agonistes dérivés de l'ergot de seigle), le ropinirole (ADARTREL), le pramipexole (SIFROL), la rotigotine (NEUPRO) et le sumanirole (agonistes non dérivés de l'ergot de seigle). Les résultats de 38 études randomisées ont été pris en compte, 35 études versus placebo (6 954 patients inclus) et 3 études versus L-DOPA. Soit un total de 7 365 patients adultes atteints de formes modérées à sévères du SJSR. La durée de la majorité des études contre placebo a été de 12 semaines. Seulement 4 études ont étudié l'efficacité et les effets indésirables des agonistes dopaminergiques jusqu'à 7 mois. En particulier, deux études d'une durée de 26 semaines (l'une avec pramipexole et l'autre avec ropinirole) et deux études d'une durée de 7 mois avec la rotigotine ont été retenues.

Résultats des comparaisons au placebo (objectif principal de cette méta-analyse) :

Globalement, les agonistes dopaminergiques ont été plus efficaces que le placebo, sauf le sumanirole. Des résultats, en faveur des agonistes dopaminergiques ont été mis en évidence sur les critères suivants :

- Sévérité des symptômes :
 - Score de sévérité IRLS (33 études) : réduction moyenne du score de - 5,74 [IC 95% : - 6,74 à - 4,74], $p < 0,00001$. Cette comparaison montre une très grande hétérogénéité ($I^2 = 75\%$).
 - Pourcentage de répondeurs selon l'impression clinique globale (CGI-I) : RR = 1,44 ([IC 95% : 1,34-1,54], $I^2 = 49\%$).
- Mouvement périodique des jambes : réduction moyenne de - 22,4/heure de sommeil ([IC 95% : - 27,8 à -16,9], $I^2 = 73\%$).

Concernant l'évaluation de la qualité du sommeil, les scores ont été davantage améliorés par les agonistes dopaminergiques avec une différence moyenne standard (SMD) de 0,40 [IC 95% : 0,33 à 0,47] ; il en a été de même pour les résultats sur le score de qualité de vie (SMD : 0.34 [IC 95% : 0,23 à 0,44]).

Résultats versus comparateur actif (L-DOPA ou lisuride) :

- la cabergoline et le pramipexole ont réduit davantage la sévérité des symptômes que la L-DOPA, avec une réduction moyenne du score IRLS de - 5,25 points [IC 95% : - 8,4 à - 2,10]. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes pramipexole et L-DOPA en termes de réduction du mouvement périodique des jambes pendant le sommeil, de pourcentage de répondeurs à la CGI-I, et de la qualité du sommeil et de la qualité de vie.
- le lisuride a réduit davantage le score IRLS que le ropinirole, avec une réduction moyenne de - 3,00 points [IC 95% : - 5,7 à - 0,3] et a amélioré davantage la qualité de vie (MD : -4,50 [IC95% : -8,12 à 0,88]).

Analyse des résultats par substance active

- Sévérité de symptômes : selon les analyses en sous-groupe (comparaisons indirectes), les agonistes les plus actifs sur les symptômes au score IRLS sont des agonistes ergotés avec une réduction supplémentaire moyenne de -11,5 points [IC 95% : - 15,1 à -7,8] pour la cabergoline (2 études) et de - 11,7 [IC 95% : -14,8 à -8,6] pour le pergolide (1 étude). Un effet notable est aussi relevé avec le lisuride en patch (- 8,0 [IC 95% : -10,3 à - 5,7]). Hormis avec la rotigotine en patch (- 6,98 [IC95% : - 8,99 à - 4,96], $I^2 = 44\%$), l'amplitude de l'effet des différents agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle apparaît plus faible et similaire vis-à-vis du placebo (sauf pour le sumanirole d'efficacité identique au placebo) : la réduction des symptômes sur l'échelle de l'IRLS est en moyenne de - 5,16 ([IC 95% : -6,88 à -3,43], $I^2 = 76\%$) pour le pramipexole, de - 4,19 ([IC 95% : - 5,40 à -2,97], $I^2 = 58\%$) pour le ropinirole et seulement de -1,8 point avec le sumanirole. Selon l'examen visuel du diagramme en forêt (Forest plot) : l'effet maximum sur le score IRLS est observé avec la cabergoline et le pergolide (des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle) : il est intermédiaire avec la rotigotine et il est le plus faible avec le pramipexole et le ropinirole.
- Mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil : selon l'analyse en sous-groupes ce sont le pergolide, le pramipexole et la rotigotine qui paraissent le plus efficace pour les réduire.
- Qualité du sommeil : le pramipexole, la rotigotine, la cabergoline et le ropinirole ne diffèrent pas du placebo ; le pergolide paraît plus efficace que le placebo, mais les résultats entre les études sont très hétérogènes.

Il n'y a pas eu d'identification de l'effet selon la sévérité du SJSR.

09.2 Effets indésirables

09.2.1 Données issues des études cliniques et des méta-analyses Cochrane

Etude 248.629 (26 semaines) : un phénomène d'augmentation des symptômes a été observé chez 11,8% des patients du groupe pramipexole (N=152) et chez 9,4 % des patients du groupe placebo (N=149). Parmi ces cas, l'incidence de ceux confirmés a été de 9,2% dans le groupe pramipexole et de 6,0% dans le groupe placebo. Le pourcentage a augmenté avec la durée du traitement par pramipexole, mais pas sous placebo. L'analyse de Kaplan-Meier n'a pas montré de différence significative dans le délai d'apparition du phénomène d'augmentation des symptômes entre les groupes pramipexole et placebo. Le pourcentage de sortie d'étude a été plus élevé dans le groupe placebo (36,8%) que dans le groupe pramipexole (21,1%).

Etudes 248.604 et 248.615 (12 semaines) : compte tenu de leur courte durée et de la taille limitée des effectifs inclus, la contribution de ces études pour l'amélioration des connaissances sur le profil de tolérance du pramipexole dans le SJSR est limitée et peu contributive.

Méta-analyse Cochrane des agonistes dopaminergiques : les patients sous agonistes dopaminergiques ont eu plus d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables (66 pour 1000 patients) que sous placebo (33 pour 1 000 patients) : OR : 1,82 ([IC 95% : 1,35 à 2,45], I²=45%) et ont eu plus d'effets indésirables OR : 1,82 [IC95% : 1,59 à 2,08], I²=24%). Selon l'analyse en sous-groupes et en comparaison au groupe placebo, il n'y a pas eu plus d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables chez les patients sous cabergoline, pergolide, pramipexole et rotigotine. Une différence en revanche est retrouvée chez les patients des groupes lisuride et ropinirole. Pour la survenue des effets indésirables, il n'y a pas eu plus d'effets indésirables en comparaison au placebo dans les groupes lisuride, pergolide et cabergoline. En revanche, le risque d'avoir un effet indésirable a été augmenté dans les groupe rotigotine (OR : 2,41, I²=2%), ropinirole (OR : 2,07, I²=12%) et pramipexole (OR : 1,48, I²=0%). Le phénomène d'augmentation des symptômes n'a pas pu être évalué de façon fiable dans ces études.

Méta-analyse de la lévodopa : il y a eu peu d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables mais les patients du groupe lévodopa ont eu plus d'effets indésirables que ceux sous placebo (OR : 2,61 [IC 95% : 1,35 à 5,04, p= 0,004]).

Concernant la méta-analyse des trois études ayant comparé la lévodopa à un agoniste dopaminergique, il n'y a pas eu de différence en termes de survenue d'effets indésirables entre les deux groupes. L'analyse en sous-groupe suggère que les patients sous pramipexole ont eu légèrement moins d'effets indésirables que ceux sous lévodopa. Ces essais de courte durée ne permettent pas d'évaluer ni de quantifier le phénomène d'aggravation ou d'augmentation de la symptomatologie et ont une pertinence limitée pour juger du profil de tolérance des différents médicaments.

09.2.2 Actualisation des données de pharmacovigilance

Selon les données internationales de pharmacovigilance durant la période du dernier PSUR (*Periodic Safety Update Report*) couvrant la période du 7 avril 2009 au 6 avril 2010, l'exposition sur cette période a été estimée à environ 856 846 patients-années dans l'indication du SJSR.

Pour rappel, en dehors des effets indésirables déjà connus (notamment nausées, vomissements, hypotension, hallucinations, somnolence voir accès soudains de sommeil), le RCP de SIFROL fait mention des informations suivantes aux rubriques « Mises en garde et effets indésirables ».

Parmi les effets indésirables considérés comme « attendus » pouvant survenir lors d'un traitement par SIFROL figurent : « rêves anormaux, amnésie, symptômes comportementaux, constipation, étourdissements, dyskinésie, dyspnée, fatigue, céphalées, hoquet, hyperkinésie, hyperphagie, insomnie, altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée, vomissements, perte de poids y compris diminution de l'appétit, prise de poids. »

« **Phénomène d'augmentation des symptômes (syndrome des jambes sans repos)** : des rapports de la littérature indiquent que le traitement du syndrome des jambes sans repos par des médicaments dopaminergiques peut provoquer un phénomène d'augmentation des symptômes. Le phénomène d'augmentation fait référence à une apparition plus précoce des symptômes le soir (voire même dans l'après-midi), à une aggravation des symptômes et à leur propagation à d'autres extrémités. Le phénomène d'augmentation des symptômes a été spécifiquement étudié dans un essai clinique contrôlé [étude 248.629] de 26 semaines. Le phénomène d'augmentation des symptômes a été observé chez 11,8 % des patients du groupe pramipexole (N = 152) et 9,4 % des patients du groupe placebo (N = 149). L'analyse de Kaplan-Meier n'a pas montré de différence significative dans le délai d'apparition du phénomène d'augmentation des symptômes entre les groupes pramipexole et placebo. »

« **Troubles du contrôle des impulsions et comportements compulsifs** : des cas de jeux pathologiques, de libido accrue et d'hypersexualité ont été rapportés chez des patients traités pour la maladie de Parkinson par des agonistes dopaminergiques, dont SIFROL. Par ailleurs, les patients et les soignants doivent être prévenus des autres symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs comme l'augmentation de la prise de nourriture et les achats compulsifs qui peuvent survenir. Une réduction de dosage/un arrêt progressif devrait être envisagé(e). »

Des réactions psychotiques (autres que des hallucinations) incluant agitation, idées délirantes, illusions, paranoïa ont été observées. Le RCP précise que « les patients présentant des troubles psychotiques ne doivent être traités par des agonistes dopaminergiques que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque encouru. L'association de médicaments antipsychotiques avec le pramipexole doit être évitée. »

Insuffisance cardiaque : « Au cours des essais cliniques et de l'expérience acquise depuis la commercialisation, l'insuffisance cardiaque a été rapportée chez des patients traités par pramipexole. Au cours d'une étude pharmaco-épidémiologique, il a été observé une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque lors de l'administration de pramipexole par rapport à sa non-administration (risque relatif observé 1,86 ; IC 95 % : 1,21-2,85). »

Des réactions d'hypersensibilité (incluant urticaire, angioedème, éruption cutanée, prurit) ont été décrites sous pramipexole.

09.2.3 Données issues du PGR européen

Les agonistes dopaminergiques, indiqués essentiellement dans la maladie de Parkinson ou le SJSR, 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 impulsions¹⁴. Des troubles du comportement (dépendance aux jeux, comportements répétitifs, achats compulsifs, hypersexualité) ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments dopaminergiques indiqués essentiellement dans la maladie de Parkinson. En France, à la date du 1^{er} décembre 2008, une centaine de cas de troubles compulsifs à type de jeu pathologique (dépendance aux jeux, notamment de hasard et d'argent se traduisant par une pratique inadaptée, persistante et répétée du jeu), comportements répétitifs sans buts (« punding »), augmentation de la libido ou hypersexualité, avaient été rapportés chez des patients traités avec un ou plusieurs médicaments dopaminergiques. A partir de l'analyse de ces observations, il ressort que :

- la majorité des cas sont survenus chez des patients traités dans le cadre d'une maladie de Parkinson. Les observations sont plus rares dans le cadre du traitement du syndrome des jambes sans repos et exceptionnelles lors de traitement pour des troubles endocriniens.
- la majorité de ces observations rapportent des cas de jeu pathologique et de « punding » ; les autres troubles observés sont d'ordre sexuel (augmentation de la libido, hypersexualité,

¹⁴ Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions. Afssaps – lettre aux professionnels de santé – pharmacovigilance – 29 juillet 2009

exhibitionnisme) et plus rarement des troubles du comportement pouvant conduire par exemple à des achats compulsifs.

Une évaluation de ces effets indésirables a également été conduite au niveau européen pour l'ensemble des médicaments dopaminergiques. Il ressort de cette évaluation que ces effets indésirables sont des effets indésirables dits « de classe », c'est à dire qu'ils concernent l'ensemble des médicaments de cette classe thérapeutique. Ces effets indésirables peuvent avoir des conséquences graves, notamment sociales, professionnelles et familiales. Par ailleurs, ils sont très majoritairement rapportés chez des patients parkinsoniens traités par des posologies élevées de médicament dopaminergique ou lors d'association de plusieurs médicaments dopaminergiques. Ils sont généralement réversibles après diminution des doses ou l'arrêt du traitement dopaminergique.

A la suite de cette évaluation, les rubriques "Mises en garde et précautions particulières d'emploi" et "Effets indésirables" des résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments dopaminergiques bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché en France ont été modifiées, afin d'y mentionner le risque de survenue de ce type d'effets indésirables. Les notices situées dans les conditionnements des médicaments et destinées aux patients ont également été modifiées afin d'informer au mieux de ce risque les patients et leur entourage.

Un plan de gestion des risques (PGR) Européen a été mis en œuvre pour les spécialités à base de pramipexole, ropinirole et rotigotine. Le 11 avril 2011, un dépliant d'information a été mis à disposition. La surveillance dans le cadre de ce PGR a été maintenue (28 octobre 2011).

09.3 Résumé & discussion

Depuis le précédent avis de la Commission, trois études contrôlées ont été présentées par le laboratoire.

- dans une étude incluant 44,2% de patients avec une forme sévère à très sévère, pramipexole a été plus efficace qu'un placebo à la 12ème semaine de traitement sur les symptômes du syndrome des jambes sans repos (basé sur l'échelle IRLS), sur l'altération associée de l'humeur (basé sur l'item 10 de l'échelle IRLS) et sur les symptômes dépressifs (basé sur le BDI-II). La taille d'effet a été modeste.
- dans une étude n'ayant pas inclus de forme sévère à très sévère, pramipexole a été plus efficace qu'un placebo à la 12ème semaine de traitement sur les symptômes du syndrome des jambes sans repos (basé sur l'IRLS) et sur l'altération du sommeil (basé sur l'échelle de sommeil MOS – Medical Outcome Study). La taille d'effet a été modeste.
- dans une étude à la 26ème semaine de traitement le bénéfice du pramipexole par rapport au placebo s'il existe est faible et de pertinence clinique discutable. En comparaison avec la taille d'effet observé dans les études à court terme, les résultats à 26 semaines laissent penser que ce bénéfice se réduit aussi au cours du temps.

Ces études confirment l'efficacité du pramipexole par rapport au placebo sur une durée limitée à 12 semaines mais ne permettent pas de confirmer l'intérêt du médicament chez les patients les plus sévères et au-delà de 26 semaines.

La méta-analyse Cochrane sur les agonistes dopaminergiques a montré une efficacité plus importante des agonistes dopaminergiques par rapport au placebo jusqu'à 29 semaines de traitement. La taille d'effet est qualifiée par les auteurs de modérée en termes de réduction du score de sévérité IRLS. Elle est plus importante avec les dérivés ergotés qu'avec les dérivés non ergotés et du même ordre de grandeur entre les non ergotés. Cependant, la cabergoline (dérivé ergoté), et le pramipexole (dérivé non ergoté) ont été plus efficaces que la L-DOPA sur certains critères de jugement. Les auteurs concluent que des études versus comparateur actif et de plus longue durée sont toujours manquantes. Des études à grande échelle sont nécessaires pour identifier les traitements les plus efficaces chez les patients ayant un SJSR.

Le profil de tolérance du pramipexole paraît superposable à celui des autres agonistes dopaminergiques non ergotés avec notamment deux effets indésirables sévères : troubles du comportement (dépendance aux jeux, comportements répétitifs, achats compulsifs, hypersexualité) et aggravation paradoxale du SJSR.

Les principaux points de discussion à propos de ces données concernent l'appréciation de la taille d'effet et la transposabilité :

- les données cliniques suggèrent que l'efficacité du pramipexole sur la sévérité des symptômes est modeste mais supérieure au placebo jusqu'à 26 semaines. On ne dispose toujours pas de donnée clinique confirmant l'intérêt clinique du pramipexole chez les patients ayant une forme très sévère de SJSR et le risque d'aggravation n'est pas correctement évalué en cas de traitement prolongé.
- aucune étude n'a comparé l'efficacité des médicaments indiqués (AMM) dans le SJSR (pramipexole, ropinirole, rotigotine).
- l'évaluation clinique est limitée à 6 mois alors que le traitement avec le pramipexole est susceptible d'être prescrit au long cours chez certains patients.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le SJSR ne doit être traité qu'après avoir établi le diagnostic de façon certaine (exclusion des mouvements périodiques de jambes pendant le sommeil) et évaluer sa sévérité (fréquence des symptômes, handicap induit).

Selon des recommandations internationales, les agonistes dopaminergiques représentent un traitement médicamenteux de 1^{ère} intention du SJSR, d'intensité modérée à sévère retentissant sur la qualité de vie^{15,16,17}. Cependant, l'intérêt de leur utilisation au long cours n'est pas démontré et leur efficacité semble ne pas se maintenir¹⁸ (excepté semble-t-il avec la rotigotine¹⁹). On ne dispose pas d'étude ayant comparés les agonistes dopaminergiques entre eux ou avec des médicaments actifs d'autres classes.

Certains effets indésirables peuvent limiter leur utilisation. Ainsi, tous les agonistes dopaminergiques exposent les patients à des effets indésirables graves et/ou pouvant altérer notoirement la qualité de vie des patients. Les troubles du comportement (non contrôle des impulsions notamment) décrits initialement dans le cadre du traitement de la maladie de Parkinson, semblent aussi préoccupants dans le SJSR^{20,21}.

Une revue de 2012²² rappelle que ces médicaments peuvent aggraver les symptômes (survenue des symptômes durant la journée, augmentation de leur sévérité et atteinte d'autres parties du corps). Cette aggravation semble associée avec les doses élevées et la durée du traitement notamment. C'est pourquoi, en cas d'aggravation des symptômes le traitement par agoniste dopaminergique doit être réévalué ou arrêté.

¹⁵ Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P, Garcia-Borreguero D, Kaynak D, Liesiene V, Trenkwalder C, Montagna P; EFNS Task Force. EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur J Neurol*. 2006;13(10):1049-65.

¹⁶ Garcia-Borreguero D, Stillman P, Benes H, Buschmann H, Chaudhuri KR, Gonzalez Rodriguez VM, Högl B, Kohlen R, Monti GC, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C, Williams AM, Zucconi M. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. *BMC Neurol*. 2011 ; 27;11:28.

¹⁷ Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohlen R, O'Keeffe S, Trenkwalder C, Högl B, Benes H, Jennum P, Partinen M, Fer D, Montagna P, Bassetti CL, Iranzo A, Sonka K, Williams AM. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol*. 2012 Sep 3. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03853.x. [Epub ahead of print]

¹⁸ Silver N, Allen RP, Senerth J, Earley CJ. A 10-year, longitudinal assessment of dopamine agonists and methadone in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2011;12(5):440-4. Epub 2011 Jan 15.

¹⁹ Oertel W, Trenkwalder C, Beneš H, Ferini-Strambi L, Högl B, Poewe W, Stiasny-Kolster K, Fichtner A, Schollmayer E, Kohlen R, Garcia-Borreguero D; SP710 study group. Long-term safety and efficacy of rotigotine transdermal patch for moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: a 5-year open-label extension study. *Lancet Neurol*. 2011 Aug;10(8):710-20. Epub 2011 Jun 24.

Oertel W, Trenkwalder C, Beneš H, Ferini-Strambi L, Högl B, Poewe W, Stiasny-Kolster K, Fichtner A, Schollmayer E, Kohlen R, Garcia-Borreguero D; SP710 study group

²⁰ Cornelius JR, Tippmann-Peikert M, Slocumb NL, Frerichs CF, Silber MH. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep*. 2010;33(1):81-7.

²¹ Voon V, Schoerling A, Wenzel S, Ekanayake V, Reiff J, Trenkwalder C, Sixel-Döring F. Frequency of impulse control behaviours associated with dopaminergic therapy in restless legs syndrome. *BMC Neurol*. 2011; 28;11:117.

²² Leschziner G, Gringras P. Restless legs syndrome. Review. *BMJ* 2012;344:e3056. doi: 10.1136/bmj.e3056.

On ne dispose pas d'étude ayant évalué les différents médicaments au delà de 6 mois. La pertinence du traitement par agoniste dopaminergique doit donc faire l'objet d'une réévaluation régulière. En cas de survenue d'effets indésirables graves, ces traitements doivent être interrompus rapidement.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

▀ Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est classée parmi les insomnies chroniques organiques. En effet dans environ 80% des cas, ces mouvements périodiques des jambes durant le sommeil sont associés à une insomnie. Cette pathologie n'engage pas le pronostic vital, n'entraîne pas de complications graves ni de handicap mais peut altérer de façon importante la qualité de vie. Le SJSR est habituellement caractérisé 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. Le SJSR sévère à très sévère entraîne une altération marquée de la qualité de vie.

▀ Le pramipexole est un traitement à visée symptomatique.

▀ Le rapport efficacité/effet indésirables de SIFROL reste modeste à court terme. Il n'est pas établi au-delà de 6 mois de traitement et au stade très sévère du SJSR.

▀ Les alternatives non médicamenteuses notamment des conseils d'hygiène du sommeil s'adressent à toutes les formes de la maladie et sont généralement suffisantes pour les formes peu sévères. Dans les formes sévères, il existe des alternatives médicamenteuses mais aucune n'est actuellement remboursable. On ne dispose pas d'étude ayant comparé le pramipexole à ses alternatives médicamenteuses, notamment le ropinirole.

▀ SIFROL est un médicament de 1^{ère} intention.

▀ 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 fardeau de la maladie peut être considéré comme faible (les formes très sévères étant minoritaires). Compte tenu des données cliniques disponibles, l'impact attendu de SIFROL sur la morbidité est globalement faible. Un impact négatif chez certains patients 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 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.

En conséquence, SIFROL ne présente pas d'intérêt de santé publique dans le SJSR idiopathique au stade modéré à sévère.

En conséquence/compte tenu de ces nouveaux éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SIFROL est modéré dans le syndrome des jambes sans repos idiopathique mais uniquement chez les patients à un stade très sévère. En effet, la gravité de certains effets indésirables impose de ne pas exposer des formes moins sévères à ce médicament.

La Commission confirme son avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les formes très sévères de SJSR. La Commission souhaite que la prescription initiale médicale soit réalisée par un neurologue ou un médecin spécialiste exerçant dans un centre du sommeil.

► Taux de remboursement proposé : 30 %.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

SIFROL apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients ayant un syndrome des jambes sans repos idiopathique très sévère.

011.3 Population cible

La population cible de SIFROL est définie par les patients adultes par un syndrome des jambes sans repos idiopathique, très sévère.

Selon l'étude de Allen et Al.²³, 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 conduit à les estimer à au plus 70 000 patients en France²⁴. La proportion de patients ayant une forme très sévères de SJSR n'est pas connue mais est inférieure à ces 70 000 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► 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 de la Transparence réitère sa demande de 2007 de voir réalisé une étude qui permettra d'apprécier l'éventuel écart entre la population cible dans le SJSR très sévère et la population effectivement 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.

La Commission rappelle qu'il est dans l'intérêt de la santé publique que soit faite cette étude avec les spécialités à base de pramipexole. Elle souhaite réévaluer cette spécialité²⁵ au vu des résultats obtenus à la fin de la première année de l'étude.

²³ Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. Arch Intern Med. 2005;165(11):1286-92.

²⁴ Soit environ 49 millions de personnes.

²⁵ **Selon la réglementation en vigueur, les génériques suivent le SMR du princeps pour les procédures d'instruction (Art. R163-3 CSS).**

Annexe 1 : Rappel des conclusions de l'avis précédent

« L'efficacité du pramipexole dans le traitement du syndrome des jambes sans repos idiopathique modéré à sévère a été démontrée versus placebo dans des études à court terme (12 semaines maximum). Le bénéfice observé versus placebo a été modeste, de l'ordre de 4 à 6 points sur l'échelle IRLS (0 à 40). Les pourcentages de répondeurs à la CGI-I ("bien amélioré" à "très amélioré") ont varié entre 60 et 70% sous pramipexole versus 30 à 50% sous placebo. Il n'y a pas de données d'efficacité pour des durées de traitement supérieures à 12 semaines. Le maintien de l'efficacité du pramipexole reste à évaluer et la poursuite du traitement doit être reconsidérée à 3 mois. La Commission regrette l'absence d'études comparatives directes versus ropinirole.

Une méta-analyse réalisée à partir de 5 études (2 études pramipexole, n=677, 3 études ropinirole, n=930) ayant évalué l'efficacité des traitements sur une période de 12 semaines maximum a montré la non-infériorité du pramipexole par rapport au ropinirole (différence de 2,3 points IRLS). Les résultats d'efficacité en faveur d'une supériorité du pramipexole sont peu robustes. L'analyse des événements indésirables survenus sous pramipexole dans le SJSR a montré des effets indésirables de type agoniste dopaminergique. Les plus fréquemment observés sous pramipexole au cours de la phase de développement du produit ont été : nausées, céphalées, asthénie et somnolence. Le pramipexole doit être administré avec une période d'instauration progressive de traitement. Le CHMP a souhaité que soit réalisée une étude contrôlée versus placebo de 6 mois afin d'évaluer les phénomènes d'aggravation des symptômes sous traitement et de rebond à l'arrêt. »

NB. La Commission de la transparence, qui a rendu des avis pour ADARTREL en 2004 et SIFROL en 2007, avait considéré que la primo-prescription de ces médicaments devrait être réservée à des spécialistes pour s'assurer du diagnostic (stade de sévérité, diagnostic différentiel) et que leur intérêt clinique se limitait à la prise en charge des patients atteints des formes très sévères du SJSR. Dans le cas d'ADARTREL et suite à cet avis, selon les données des conditions d'utilisation du ropinirole provenant d'un échantillon de médecins généralistes, plus d'un tiers des prescriptions initiales ne sont pas réalisées par un neurologue ou un médecin exerçant dans un centre du sommeil.

Annexe 2 : Résumé tabulé des nouvelles études

Résumé des études							
N° étude Dates	Schéma méthodologique	Patients randomisés	Groupes de traitement	Durée du traitement	Critères d'inclusion	Critère principal Résultat	Critères secondaires
248.629 Mai 2007 – juillet 2008	Phase IV Randomisée, double aveugle, contrôlée vs placebo 42 centres, 9 pays	N = 331	Pramipexole (ppx) (= 166) Placebo (plc) (N= 163)	26 semaines	<ul style="list-style-type: none"> - Patient ambulatoire de 18-85 ans - Diagnostic de SJSR idiopathique selon les critères cliniques de l'IRLSSG - Présence de symptômes de SJSR pendant au moins 2-3 jours par semaine durant les 3 derniers mois avant l'état initial (V2) - Score total IRLS > 15 à l'état initial (V2) 	<p><u>Δ score total IRLS :</u> Ppx -13.7 (SE 0.8) vs plc -11.1 (SE 0.8) (p=0.0077)</p>	<p><u>Taux de répondeur IRLS :</u> ppx 58.6% vs plc 42.8 % (p=0.0044)</p> <p><u>Taux de répondeurs CGI-I :</u> ppx 68.5% vs plc 50.3% (p=0.0010)</p> <p><u>Taux de répondeurs PGI :</u> ppx 62.3% vs plc 44.0% (p=0.0011)</p> <p><u>Taux d'augmentation :</u> ppx 9,2% vs plc 6.0%</p> <p><u>Taux de rebond :</u> ppx 10,4%</p>
248.604 Juillet 2006 – juin 2007	Phase IV Randomisée, double aveugle, contrôlée vs placebo 52 centres, 9 pays	N = 404	Pramipexole (ppx) (= 203) Placebo (plc) (N= 200)	12 semaines	<ul style="list-style-type: none"> - Patient ambulatoire de 18-85 ans - Diagnostic de SJSR idiopathique selon les critères cliniques de l'IRLSSG - Présence de symptômes de SJSR pendant au moins 2-3 jours par semaine durant les 3 derniers mois avant l'état initial (V2) - Score total IRLS > 15 à l'état initial (V2) et score ≥2 pour l'item 10 IRLS à l'état initial 	<p><u>Δ score total IRLS :</u> Ppx -14.2±0.7 vs plc -8.1±0.7 (p<0.0001)</p> <p><u>Δ BDI-II :</u> Ppx -7.3±0.4 vs plc -5.8±0.5 (p=0.0199)</p> <p><u>Taux de répondeur item 10 IRLS :</u> Ppx 75.9% vs plc 57.3% (p<0.0001)</p>	<p><u>Taux de répondeur IRLS :</u> ppx 59.9% vs plc 32.7 % (p<0.0001)</p> <p><u>Taux de répondeur BDI-II :</u> Ppx 57.4% vs plc 52.7% (p=0.3821)</p> <p><u>Taux de répondeurs CGI-I :</u> ppx 69.3% vs plc 36.9% (p<0.05)</p> <p><u>Taux de répondeurs PGI :</u> ppx 62.9% vs plc 38% (p<0.05)</p>
248.615 Août 2006 – mai 2007	Phase IV Randomisée, double aveugle, contrôlée vs placebo 49 centres, 9 pays	N = 369	Pramipexole (ppx) (= 182) Placebo (plc) (N= 187)	12 semaines	<ul style="list-style-type: none"> - Patient ambulatoire de 18-85 ans - Diagnostic de SJSR idiopathique selon les critères cliniques de l'IRLSSG - Présence de symptômes de SJSR pendant au moins 2-3 jours par semaine durant les 3 derniers mois avant l'état initial (V2) - Score total IRLS > 15 à l'état initial (V2) 	<p><u>Δ score total IRLS :</u> Ppx -13.4±0.7 vs plc -9.6±0.7 (p≤0.0001 ANCOVA)</p> <p><u>Score MOS :</u> Ppx -25.3±1.5 vs plc -16.8±1.5 (p≤0.0001 ANCOVA)</p>	<p><u>Taux de répondeur IRLS :</u> ppx 59.6% vs plc 39.7 % (p=0.0003)</p> <p><u>Taux de répondeurs PGI :</u> ppx 62.9% vs plc 38% (p<0.001)</p> <p><u>Taux de répondeurs CGI-I :</u> ppx 66.3% vs plc 40.2% (p<0.001)</p>