

## **ADARTREL, VUNEXIN, ZIPEREVE 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg ou 2 mg, comprimé pelliculé**

### **Rapport public d'évaluation**

**(novembre 2004)**

#### **INTRODUCTION**

Le 30 juin 2004 des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) ont été octroyées au laboratoire GlaxoSmithkline pour les spécialités pharmaceutiques suivantes : ADARTREL<sup>®</sup>, VUNEXIN<sup>®</sup>, ZIPEREVE<sup>®</sup> 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg et 2 mg, comprimé pelliculé. Le principe actif de ces médicaments est le ropinirole, qui est un agoniste des récepteurs dopaminergiques D2/D3 de type non ergoline.

Ces spécialités sont indiquées dans le 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.

Il est rappelé que le laboratoire GlaxoSmithkline a déjà obtenu une AMM le 08 juillet 1996 pour les spécialités REQUIP<sup>®</sup> 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg et 5 mg, comprimé pelliculé, dont le principe actif est également le ropinirole, pour le traitement de la maladie de Parkinson dans les conditions suivantes : (1) traitement de première intention en monothérapie pour différer la mise en route de la dopathérapie ; (2) association à la lévodopa en cours d'évolution de la maladie lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant, et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique (fluctuations de type « fin de dose » ou effets « on-off »).

#### **1. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

Le dossier pharmaceutique a été considéré comme acceptable sur la base de l'évaluation du dossier pharmaceutique actualisé de la spécialité REQUIP<sup>®</sup>.

#### **2. DONNEES TOXICOLOGIQUES**

Les données de sécurité précliniques sont couvertes par le dossier initial et le recul de pharmacovigilance disponible depuis 1996. En effet, la posologie nouvelle proposée (au maximum 4 mg/j) est très inférieure à celle reconnue dans l'indication « Parkinson » pouvant aller jusqu'à 24 mg/j.

#### **3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES**

Les résultats d'une étude montrent que la pharmacocinétique du ropinirole chez le patient atteint du SJSR est :

- comparable à celle préalablement observée chez le patient parkinsonien ;
- globalement linéaire dans la gamme de posologie couvrant 0,25 mg à 4 mg, en une prise par jour.

#### **4. DONNEES CLINIQUES**

##### **4.1. Recherche de dose**

Il n'y a pas eu d'étude spécifique de recherche de dose. Les résultats des données d'efficacité issus de trois essais cliniques réalisés durant 12 semaines montrent que l'efficacité optimale est obtenue généralement entre 1 et 2 mg. Le médicament doit être administré avec une période d'instauration progressive de traitement.

## 4.2. Efficacité

- **Efficacité à court terme**

Trois études ont été fournies dans le dossier en vue de la démonstration de l'efficacité à court terme du ropinirole dans le syndrome des jambes sans repos (SJSR).

Deux essais peuvent être considérés comme pivotaux compte tenu du nombre plus important de patients inclus.

### Etudes pivot

La méthodologie utilisée pour ces deux études était similaire : études multicentriques, randomisées, en double-insu contre placebo d'une durée de 12 semaines, menées au total chez 550 patients atteints du SJSR. Les patients inclus dans ces études avaient un diagnostic de SJSR idiopathique, avec des symptômes pendant au moins 15 nuits par mois pendant le mois précédent, et un score initial d'au moins 15 points sur l'échelle IRLS (International Restless Legs Syndrome), qui est une échelle subjective en 10 items où les symptômes sont cotés de 0 (absent) à 4 (très sévère). Le critère principal de jugement était le changement du score de l'IRLS.

Une amélioration significative des scores de l'échelle IRLS a été observée dès la première semaine de traitement et après 12 semaines. La différence ajustée du score total de l'échelle IRLS était de -3 [IC 95% : -5,0 ; -1,0] (première étude) et -2.5 [IC 95% : -4,6 ; -0,4] (seconde étude) en faveur du ropinirole. Dans les deux études, l'effet placebo était important puisque, à 12 semaines, l'amélioration moyenne sous placebo de l'IRLS était de -8 et -8,7, versus -11 et -11,2 pour le ropinirole.

La proportion de patients ayant un score de « bien amélioré » à « très bien amélioré » à la 12ème semaine, était de 53,4% (78/146) dans le groupe ropinirole et de 40,9% (56/137) dans le groupe placebo pour la première étude (odds ratio = 1,7 ; IC 95% = 1,0 – 2,7). Dans la seconde étude, les proportions étaient de 59,5% (78/131) pour le ropinirole et de 39,6% pour le placebo (odds ratio = 2,3 ; IC 95% = 1,4 – 3,8). Ces différences peuvent être considérées comme cliniquement significatives.

### Etude complémentaire

Cette étude se différencie des deux études pivot, par le nombre de patients inclus (n=65) et par le critère principal de jugement qui est un paramètre objectif, à savoir la quantification des mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil (PLMI).

La variation de l'index des PLM entre la valeur initiale et celle de la semaine 12, a montré une différence très significative en faveur du ropinirole (32,9 sous ropinirole versus 5,4 sous placebo) (différence des moyennes ajustées = 27,2 ; IC95% = -39,1 ; -15,4). Les différentes mesures polysomnographiques ont montré une amélioration du sommeil dans le groupe traité. En revanche, la variation de l'IRLS (critère secondaire) à 12 semaines entre ropinirole (-10,7) et placebo (-9,6) était non significative, mais les effectifs inclus dans cette étude étaient plus réduits. L'effet placebo semble là encore important.

- **Maintien de l'efficacité**

Une étude multicentrique, randomisée, durant 36 semaines (24 semaines en simple insu et 12 semaines en double-insu), a été réalisée. Un total de 202 patients, a reçu du ropinirole pendant la phase en simple insu de 24 semaines, puis 92 d'entre eux ont été randomisés dans la phase de 12 semaines en double-insu (45 sous ropinirole, 47 sous placebo). Le critère principal de jugement était la proportion de patients ayant une rechute (augmentation de plus de 6 points sur le score total de l'échelle IRLS par rapport au score obtenu lors de la randomisation ou arrêt du traitement pour inefficacité pendant la période randomisée) sur la période de 24 à 36 semaines : le taux de rechute était significativement moindre dans le groupe traité par ropinirole (32,6%, 14/43) que dans le groupe placebo (57,8%, 26/45). De même, le nombre de patients ayant interrompu le traitement pour inefficacité était significativement plus important dans le groupe placebo (51,3%) que dans le groupe traité (29,3%).

### 4.3. Tolérance

Les données de tolérance proviennent de l'analyse de 677 patients ayant reçu le ropinirole dans le cadre des essais cliniques menés dans le SJSR et des données de pharmacovigilance concernant l'utilisation du ropinirole (REQUIP®) dans la maladie de Parkinson.

Les effets indésirables qui sont survenus avec une fréquence supérieure ou égale à 5% dans les essais cliniques sont de nature dopaminergique (donc attendus) : nausées (38 % des patients sous ropinirole versus 8 % sous placebo), vomissements (13 % versus 2 %), sensations vertigineuses (12 % versus 5 %). Des hypotensions et des syncopes (1,6% versus 0,3%) ont également été rapportées.

Ces effets ont plutôt tendance à apparaître durant les 15 premiers jours de traitement pour s'estomper ensuite.

Compte tenu des effets indésirables des agonistes dopaminergiques, les effets suivants ont été particulièrement évalués :

- somnolence quotidienne excessive et accès brutal de sommeil : 36 observations de somnolence sous ropinirole versus 20 sous placebo dans les études d'efficacité à 12 semaines. De plus, 6 cas d'accès de sommeil ont été rapportés ;
- aggravation de la symptomatologie : 3 cas ont été observés dans l'étude de maintien de l'efficacité ;
- hallucinations : dans le dossier soumis, aucun cas d'hallucination n'a été observé.

Ces effets indésirables peuvent être considérés comme « rares ».

## 5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

La rapport bénéfice/risque du ropinirole a été considéré comme positif sur la base :

- d'une efficacité démontrée contre placebo à court terme avec maintien de l'efficacité à moyen terme :
  - diminution du score total moyen de l'échelle IRLS ;
  - diminution de l'index des PLM ;
  - un taux de répondeurs basé sur l'échelle CGI supérieur dans le groupe ropinirole ;
  - un taux de rechute après 24 à 36 semaines de traitement inférieur dans le groupe ropinirole ;
- d'un profil de sécurité acceptable.

Il est à noter que les troubles du sommeil responsables d'une fatigue et d'une somnolence diurne, et donc d'un retentissement sur la vie quotidienne, ainsi que la sévérité, la persistance et la fréquence des symptômes sont les critères à prendre en compte pour l'instauration du traitement.

## CONCLUSION

Les données analysées montrent une efficacité du ropinirole versus placebo à court terme de même que le maintien de l'efficacité dans le traitement du syndrome de jambes sans repos idiopathique, pathologie où les choix thérapeutiques reposaient jusqu'à présent sur une utilisation empirique d'agonistes dopaminergiques. Il est à noter que l'effet placebo dans cette pathologie est important.

L'indication « traitement du syndrome des jambes sans repos idiopathique modéré à sévère, responsable de perturbations du sommeil et/ou d'un retentissement négatif sur la vie quotidienne, familiale, sociale et/ou professionnelle », a été accordée au ropinirole.

## ANNEXE

### Définition du syndrome des jambes sans repos

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. Elle est habituellement caractérisée par des paresthésies et dysesthésies au niveau des jambes associées à une agitation motrice. Dans environ 80% des cas, des mouvements périodiques des jambes durant le sommeil y sont associés et peuvent contribuer aux troubles du sommeil.

Ces troubles s'aggravent au repos, le soir ou la nuit au coucher et sont améliorés par l'activité. Les troubles du sommeil peuvent dans certains cas altérer de façon importante la qualité de vie.

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

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

\* The International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Medicine* 2003 ;4 :121-132

[www.elsevier.com/locate/sleep](http://www.elsevier.com/locate/sleep).