

Une étude post-AMM (ROR104836) a été demandée par le CHMP dans le cadre d'une procédure d'arbitrage ; cette étude doit évaluer d'une part l'efficacité et la tolérance du ropinirole à court (12 semaines) et à long terme (26 semaines) (phase randomisée de l'étude) et d'autre part l'incidence de l'augmentation des symptômes et des phénomènes dits de rebond pendant une période supplémentaire de 40 semaines (phase ouverte) chez des patients adultes ayant un syndrome des jambes sans repos modéré à sévère, avec un score IRLS<sup>1</sup> ≥ 24.

Objectifs primaires :

- évaluer à court terme (12 semaines) et à long terme (26 semaines) l'efficacité du ropinirole ;
- évaluer la fréquence des augmentations cliniquement significatives des symptômes et des rebonds en début de matinée.

Méthodologie

Etude randomisée contre placebo, en double aveugle, en groupes parallèles.

Période de sevrage de 7 jours entre l'inclusion et la randomisation des patients

Phase 1 : Ropinirole (0,25 - 4 mg/jour) pendant 26 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles.

Phase 2 : Ropinirole (0,25 - 4 mg/jour) pendant 40 semaines, en ouvert, non contrôlée.

Population à l'étude

360 patients (180 par bras) sont nécessaires pour mettre en évidence une différence de 3 points entre les deux bras dans la variation du score médian IRLS par rapport à la randomisation avec une puissance de 90 % (test bilatéral de 5%). En tenant compte d'un taux de perdus de vue de 10%, 400 patients devront être randomisés.

Critères d'inclusion : âgés de ≥18 et <80 ans ayant un SJSR idiopathique :

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

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

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

3) un score de sévérité de la pathologie d'au moins 24 sur 40 sur l'échelle IRLS4.

Critère de non inclusion : existence de phénomènes d'augmentation des symptômes ou de rebond de fin de traitement du SJSR antérieur, Les patients avec SJSR secondaire ou ceux ayant des symptômes dans la journée.

Critère principal de jugement (efficacité) : variation du score de l'échelle IRLS entre l'état initial et S12 et S26.

Des analyses en sous-groupe sont prévues dans les tests de sensibilité (IRLS : <24, 24-30, >30)

---

<sup>1</sup> IRLS Internationale Restless Legs syndrome Rating Scale. Echelle composée de 10 questions cotées de 0 (absence de problème) à 4 (problème sévère). Le score final varie de 0 à 40, le score le plus élevé correspondant à une atteinte plus sévère.

Critères secondaires :

- proportion de patients « très fortement améliorés » ou « fortement améliorés »  
Selon l'évaluation par la CGI-I<sup>2</sup> à S1, S12 et S26
- qualité du sommeil (échelle MOS-sleep<sup>3</sup>) à S12 et S26
- qualité de vie du SJSR (échelle RLS QoL et SF 36) à S12 et S26
- pourcentage de patient sortis d'essai pour cause de manque d'efficacité du traitement avant la semaine 26

Résultats :

404 patients ont été randomisés, 401 inclus dans la population de l'analyse en ITT ; 233 patients ont terminé l'étude (26 semaines + 40 semaines).

Au cours de la phase 1, 39% (76/197) des patients traités par ropinirole ont arrêté le traitement, versus 29% (59/207) dans le groupe placebo. Au cours de la phase 2, 13% (36/269) des patients ont arrêté le traitement.

	Phase 1 Placebo (n=207)	Phase 1 Ropinirole (n=197)	Phase 1 Total (n=404)	Phase 2 Ropinirole (n=269)	Phase 1 + Phase 2 (n=404)
Etude complétée					233 (58%)
Sortie prématurée	59 (29%)	76 (39%)	135 (33%)	36 (13%)	171 (42%)
<b>Raison primaire de sortie d'essai :</b>					
Effets indésirable	14 (7%)	32 (16%)	46 (11%)	20 (7%)	66 (16%)
Violation du protocole	14 (7%)	10 (5%)	24 (6%)	2 (<1%)	26 (6%)
Effet thérapeutique insuffisant	12 (6%)	8 (4%)	20 (5%)	9 (3%)	29 (7%)

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

		Phase 1 Ropinirole (n=197)	Phase 1 Placebo (n=207)	Total
Age	N	196	205	401
	Moyen	56.5	56.1	56.3
	Médiane	58.0	57.0	58.0
Sexe	N	196	205	401
	Femme	123 (63%)	130 (63%)	253 (63%)
	Homme	73 (37%)	75 (37%)	148 (37%)
Score IRLS à l'inclusion	N	196	205	
	Moyenne	27.7	27.5	
	Médiane	27.0	27.0	
	Min	15	11	
	Max	37	37	
Score CGI-S inclusion	Non évalué	0	0	
	1	2 (1%)	1 (<1%)	
	2	0	2 (<1%)	
	3	4 (2%)	7 (3%)	
	4	46 (23%)	39 (19%)	
	5	80 (41%)	83 (40%)	
	6	63 (32%)	69 (34%)	
	7	1 (<1%)	4 (2%)	

<sup>2</sup> Clinical Global Impression-Improvements (scores 1 et 2)

<sup>3</sup> Medical Outcome Study –Sleep. Echelle évaluant 4 domaines du sommeil à partir de 12 questions : somnolence diurne, les perturbations du sommeil ; la quantité de sommeil et la qualité du sommeil. Chaque item est coté de 0 à 100

Résultats :

A- Résultats d'efficacité

Score IRLS :

A S12 et à S26, les différences ajustées du score IRLS ont été significatives en faveur du ropinirole :

- - 2,1 points (IC95 % [-4,0 ; -0,1], p = 0,039) à S12
- - 2,5 points (IC95 % [-4,6 ; -0,3], p = 0,023) à S26

A noter, un effet placebo important et une différence absolue sur ce score faible entre les 2 groupes.

	Phase 1 Ropinirole	Phase 1 Placebo	Différence Ropinirole - Placebo	Intervalle de confiance 95%	p
<b>Score IRLS moyen</b>					
Moyenne à l'inclusion (SD)	n=196 27,7	n=205 27,5			
Moyenne à S12 (SD)	n=160 13,1 (8,37)	n=165 15,4 (9,79)			
Moyenne à S26 (SD)	n=123 10,2 (7,70)	n=119 11,6 (8,72)			
Différence moyenne ajustée à S12 (SD)	-14,2 (0,71)	-12,1 (0,70)	-2,1	[-4,0, -0,1]	0,039
Différence moyenne ajustée à S26 (SD)	-15,9 (0,76)	-13,4 (0,77)	-2,5	[-4,6 ; -0,3]	0,023

Analyses en sous groupes :

	Phase 1 Placebo (n=205)	Phase 1 Ropinirole (n=196)	Différence	Intervalle de confiance 95%	p
<b>Score IRLS à l'inclusion &lt;24</b>					
S1	n= 11 -0,6 (2,68)	n= 9 -5,7 (2,95)	-5,2	(-13,8 ; 3,5)	NS
S12	n= 5 -5,5 (3,74)	n=5 -10,5 (3,88)	-5,0	(-17,4 ; 7,4)	NS
S26	n= 2 -4,6 (3,26)	n= 3 -7,3 (2,98)	-2,7	(-13,6 ; 8,2)	NS
<b>Score IRLS à l'inclusion 24-30</b>					
S1	n= 150 -5,9 (0,60)	n= 147 -7,9 (0,60)	-2,0	(-3,7 ; -0,3)	0,019
S12	n= 130 -11,9 (0,78)	n= 120 -13,7 (0,81)	-1,8	(-4,0 ; 0,4)	NS
S26	n= 95 -13,4 (0,84)	n= 94 -16,1 (0,85)	-2,6	(-5,0 ; -0,3)	0,029
<b>Score IRLS à l'inclusion &gt;30</b>					
S1	n= 37 -5,0 (1,19)	n= 38 -8,1 (1,18)	-3,1	(-6,5 ; 0,3)	NS
S12	n= 30 -14,5 (1,75)	n= 35 -18,6 (1,63)	-4,1	(-8,9 ; 0,7)	NS
S26	n= 22 -17,2 (1,98)	n= 26 -20,2 (1,82)	-3,0	(-8,4 ; 2,4)	NS

Commentaires : dans l'analyse en sous groupe, il n'est pas noté de différence entre le groupe ropinirole et le groupe placebo chez les patients très sévères (Score IRLS à l'inclusion >30). Néanmoins, la taille de l'effectif est faible ce qui rend difficile l'interprétation de ce résultat.

Critères secondaires :

Amélioration du patient (score CGI-I) :

- A S12, 68% des patients ont été « fortement améliorés » ou « très fortement améliorés » dans le groupe ropinirole versus 52% dans le groupe placebo (Odds Ratio : 1,94 [1,23-3,06] ; p=0,004).
- A S26, ils étaient 84% dans le groupe Ropinirole versus 64% dans le groupe placebo (Odds Ratio : 2,69 [1,39-5,20] ;p=0,003). A la semaine 1, il n'est pas noté de différence entre les deux groupes.

Troubles du sommeil (score MOS) :

- A S12, les différences ajustées entre les bras ropinirole et placebo ont été : de -9 (IC 95 % [-13.6, -4.4] à la semaine ; p < 0,001) pour les troubles du sommeil, de 7,8 (IC95% [2.3, 13.2] ; p = 0,005) pour la qualité du sommeil et de -3,9 (IC95 % [-7.6, -0.3] ; p = 0,035) pour la somnolence diurne. Il n'y a pas d'amélioration de la quantité de sommeil.
- A S26, les différences ajustées entre les bras ropinirole et placebo ont été : de -8,2 (IC 95 % [-13.3, -3.0] à la semaine ; p = 0,002) pour les troubles du sommeil et de 11,1 (IC95% [4.9, 17.3] ; p< 0,001) pour la qualité du sommeil. Il n'y a pas eu d'amélioration observée de la quantité de sommeil et de la somnolence diurne.

Qualité de vie (score RLS QoL et score MOS SF-36) :

Mesurée par l'échelle spécifique RLS QoL, la qualité de vie a été améliorée chez les patients traités par ropinirole à S12. Cette amélioration n'est pas retrouvée à S26.

Il n'a pas été noté de différence entre les 2 groupes sur la qualité de vie mesurée par le score MOS SF-36 à S12 et S26.

Sortie d'essai pour manque d'efficacité du traitement :

Trois patients sur 196 dans le groupe ropinirole (2%) et deux patients sur 205 dans le groupe placebo (1%) sont sortis d'essais avant la semaine 26 pour manque d'efficacité du traitement.

B- Données de tolérance

- Durant la phase comparative, les arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables ont été plus fréquents dans le groupe ropinirole (32 patients, 16%) que dans le groupe placebo (14 patients, 7%). Durant la phase comparative, les réductions de posologie pour cause d'effets indésirables ont été plus fréquentes dans le groupe ropinirole (29 patients, 15%) que dans le groupe placebo (7 patients, 3%).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant la phase comparative de l'étude ont été :

- la survenue de nausées (chez 83 patients (42%) dans le groupe ropinirole versus chez 16 patients (8%) dans le groupe placebo) ;
- la survenue de vomissements (chez 22 patients (11%) dans le groupe ropinirole versus aucun patient dans le groupe placebo) ;
- des maux de tête (chez 28 patients (14%) dans le groupe ropinirole versus chez 14 patients (7%) dans le groupe placebo)
- des étourdissements (chez 20 patients (10%) dans le groupe ropinirole versus chez 6 patients (3%) dans le groupe placebo)
- des insomnies et des épisodes de diarrhée (4% des patients du groupe ropinirole versus < 1% des patients du groupe placebo).

Note : les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant la phase ouverte ont été similaires qualitativement.

- Durant l'étude, 15 cas confirmés d'augmentation des symptômes (4% de l'effectif) ont été observés : 8 durant la phase comparative (1 dans le groupe placebo, 7 (4%) dans le groupe ropinirole) et 8 (3%) durant la phase ouverte. Ces cas ont été observés en moyenne après 116 jours (62 -183 jours) chez les patients traités par ropinirole durant la phase comparative et en moyenne après 167 jours (46 – 285 jours) durant la phase ouverte.
- Il y a eu peu de rebonds matinaux (early morning rebound : EMR) observés : 5 cas durant la phase comparative (dont 4 dans le groupe ropinirole) et 2 cas durant la phase ouverte.
- Les effets rebond de fin de traitement (end of treatment rebound) ont été peu nombreux et non différents entre les deux groupes durant la phase comparative.

### Conclusion

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 des analyses en sous-groupe 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 ne permet donc pas de confirmer l'intérêt du médicament chez les patients les plus sévères.

Le profil de tolérance du ropinirole semble ne pas être modifié sur la base de ces données. Le risque d'augmentation des symptômes (effet paradoxal) ou de rebond est mentionné dans le RCP.