



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**AVIS**

**28 février 2007**

**SIFROL 0,088 mg, comprimé non sécable, B/30 - cip 363 467.9**

**SIFROL 0,18 mg, comprimé sécable, B/30 - cip 363 469.1 et B/100 - cip 363 471.6**

**SIFROL 0,35 mg, comprimé sécable, B/30 - cip 363 472.2**

**SIFROL 0,7 mg, comprimé sécable, B/30 - cip 363 474.5 et B/100 - cip 363 475.1**

**Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM**

Pramipexole

Liste I

Date des AMM (procédure centralisée) : 14 octobre 1997, 6 avril 2006 (extension d'indication), 7 août 2006.

Motif de la demande : Inscription Collectivités et Sécurité Sociale dans l'indication "Traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique modéré à sévère à des doses allant jusqu'à 0,54 mg de la forme base par jour (0,75 mg de la forme sel)."

# 1. CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Pramipexole

## 1.2. Indications

Traitement des symptômes et signes de la maladie de Parkinson idiopathique, en monothérapie (sans lévodopa) ou en association à la lévodopa, 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 doses allant jusqu'à 0,54 mg de la forme base par jour (0,75 mg de la forme sel).

## 1.3. Posologie

### Syndrome des jambes sans repos

Les comprimés sont à prendre par voie orale avec de l'eau, au cours ou en dehors des repas.

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 une prise unique le soir (mg de base)	Dose quotidienne une prise unique le soir (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

L'efficacité à long terme de SIFROL dans le traitement du syndrome des jambes sans repos n'a pas été suffisamment évaluée. 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). Un phénomène de rebond (exacerbation des symptômes après interruption brutale du traitement) n'est toutefois pas à exclure.

### 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, puisque environ 90% de la dose absorbée est éliminée par voie rénale.

### Posologie chez les enfants et adolescents

L'efficacité et la sécurité d'emploi de SIFROL n'ont pas été établies chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

## **2. MÉDICAMENTS COMPARABLES**

### **2.1. Classement ATC (2006)**

N Système nerveux central  
04 Médicament antiparkinsonien  
B Dopaminergiques  
C Agonistes dopaminergiques  
05 Pramipexole

### **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

Ropinirole - ADARTREL

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.

## **3. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES**

Le dossier de transparence fait état des quatre études comparatives versus placebo réalisées dans l'extension d'indication et déposées auprès des autorités d'enregistrement (rapports des études 248.515, 248.520, 248.543 et 248.546) et des résultats d'une méta-analyse comparant le pramipexole au ropinirole (Rapport d'analyse daté du 27.09.2006).

### **3.1. Études comparatives versus placebo**

Le pramipexole a fait l'objet d'un développement clinique ayant inclus plus de 1 000 patients présentant un syndrome des jambes sans repos idiopathique selon les critères IRLSSG<sup>1</sup> (cf. chapitre 4.3). Les études comparatives versus placebo déposées (cf. tableau 1) ont évalué l'efficacité du pramipexole à des posologies allant de 0,088 mg à 0,54 mg de la forme base (0,125 mg à 0,75 mg de la forme sel) par jour dans le syndrome des jambes sans repos idiopathique modéré à sévère. Les patients inclus avaient un score initial à l'échelle IRLS<sup>2</sup> (score 0 à 40) supérieur à 15. Les symptômes étaient présents au moins 2 à 3 jours par semaine au cours des 3 mois précédant l'inclusion.

Deux études pivot, randomisées, double-aveugle, ont évalué l'efficacité du pramipexole (0,088 mg à 0,54 mg de la forme base par jour) versus placebo à l'aide de l'échelle IRLS et de la CGI-I<sup>3</sup> après 6 (étude 248 520) et 12 semaines (étude 248 543) de traitement. A l'inclusion, les patients avaient un score moyen initial à l'échelle IRLS de 24.

1 Allen RP et al. (a). Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology - A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Medicine 2003;4(2):101-119.

2 Échelle subjective en 10 questions (fréquence et sévérité des symptômes, impact sur les activités quotidiennes), réponse cotée de 0 à 4 (absence à très sévère) - score total de 0 à 40.

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;4:121-32.

3 Clinical Global Impressions-improvement scale. Échelle à 7 points : 1 (très amélioré) à 7 (très aggravé).

Les diminutions moyennes des scores de l'échelle IRLS ont été supérieures sous pramipexole à celles observées sous placebo : les différences ajustées des scores ont été de -6,6 points [IC 95% -8,6;-4,5, p<0,0001] (étude 248 520) et de -4,3 points [IC 95% -6,4;-2,1, p<0,0001] (étude 248 543). L'amélioration sous pramipexole a été respectivement de -12,3 points (versus -5,7 sous placebo) et de -13,5 points (versus -9,3 sous placebo). Dans les deux études, l'effet placebo a été important.

Une amélioration à la CGI-I ("bien amélioré" à "très amélioré") a été observée sous pramipexole à 6 semaines chez 63% des patients versus 32,5% sous placebo (étude 248 520) et à 12 semaines chez 72% des patients versus 51% sous placebo (étude 248 543).

Une amélioration de la satisfaction relative au sommeil mesurée à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 100 mm (études 248 520 et 248 543) et de l'impact global sur la vie du patient mesuré à l'aide d'un score calculé à partir de 10 items (1-5, 7-10 et 13) du questionnaire RLS-QoL<sup>1</sup> (étude 248 543) ont été observés.

Des analyses post-hoc des variations de scores IRLS en fonction de la sévérité initiale des symptômes ont été réalisées :

Etude 248 520 : Variations des scores IRLS par rapport à l'état initial après 6 semaines de traitement :

Traitement	N	Variation par rapport à l'état initial	Différence vs PL <sup>†</sup> (IC 95%)
IRLS (11-20)			
Pramipexole	50	-8,2	-3,9 (-7,4 ; -0,5)
Placebo	31	-4,3	
IRLS (21-30)			
Pramipexole	146	-12,3	-5,6 (-8,3 ; -2,8)
Placebo	66	-6,7	
IRLS (31-40)			
Pramipexole	28	-20,6	-17,7 (-25,5 ; -9,8)
Placebo	17	-3,0	

<sup>†</sup> Analyse de covariance ajustée

Etude 248 543 : Variations des scores IRLS par rapport à l'état initial après 12 semaines de traitement :

Traitement	N	Variation par rapport à l'état initial	Différence vs PL <sup>†</sup> (IC 95%)
IRLS (11-20)			
Pramipexole	84	-9,3	-2,4 (-5,9 ; 1,1)
Placebo	28	-6,9	
IRLS (21-30)			
Pramipexole	144	-14,8	-5,1 (-8,2 ; -2,1)
Placebo	51	-9,6	
IRLS (31-40)			
Pramipexole	26	-16,0	4,0 (-15,3 ; 23,2)
Placebo	6	-19,9	

<sup>†</sup> Analyse de covariance ajustée

Deux études complémentaires ont été déposées :

L'étude 248.515 (n=109) évaluant l'efficacité du pramipexole (0,088 mg à 0,54 mg de la forme base par jour) versus placebo sur la variation de l'indice des mouvements périodiques des membres inférieures au cours du temps de repos au lit (PLMI) après 3 semaines de traitement a montré une différence en faveur du pramipexole : -30,9 à -41,1 mouv./h sous pramipexole versus -8,45 mouv./h sous placebo.

L'étude 248.546 (n=224) a évalué versus placebo l'aggravation des symptômes à l'arrêt d'un traitement par pramipexole chez des patients répondeurs à 6 mois de traitement en ouvert (n=150). La médiane du délai de survenue d'une aggravation à la CGI-I ("aggravé" à "très aggravé") associée à un score IRLS > 15 a été de 7 jours dans le groupe placebo et supérieure à 84 jours dans le groupe pramipexole.

<sup>1</sup> Abetz L, Arbuckle R, Allen RP, Mavradi E, Kirsch J. The reliability, validity and responsiveness of the Restless Legs Syndrome quality of Life questionnaire (RLSQoL) in a trial population. Health and Quality of Life Outcomes. 2005;Dec 5;3:79.

Un total de 889 patients ont reçu au moins une dose de pramipexole (0,088 mg à 0,54 mg de la forme base correspondant à 0,125 à 0,75 mg de la forme sel par jour) au cours de ces quatre études (295 patients ont reçu du placebo).

575 patients ont été traités par pramipexole en double-aveugle versus placebo (223 patients). Les arrêts prématurés de traitement pour événements indésirables ont été plus fréquents sous pramipexole (6,8% vs 4,9% sous placebo).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles du système nerveux (30,4% pramipexole, 26% placebo) et des troubles gastro-intestinaux (29,7% pramipexole vs 13,9% placebo). Les événements indésirables les plus fréquents sous pramipexole ont été : nausées (15,7% vs 5,4%), céphalées (16,2% vs 14,8%), fatigue (8,7% vs 7,2%) et somnolence (6,1% vs 3,1%).

### 3.2. Méta-analyse pramipexole versus ropinirole

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité et la tolérance du pramipexole versus ropinirole dans le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique.

La recherche bibliographique systématique a porté sur les essais cliniques comparatifs versus placebo, randomisés, double-aveugle, réalisés avec le pramipexole et le ropinirole dans le traitement du syndrome des jambes sans repos. L'évolution du score total à l'échelle IRLS par rapport à l'état initial était le critère principal d'évaluation dans ces études.

Cinq études ont été retenues pour l'analyse :

Traitement actif	Nombre d'études	Nombre de patients (ITT)	
		Produit actif	Placebo
Pramipexole <sup>†</sup>	2	478	199
Ropinirole*	3	464	466

\* Etudes vs placebo de 12 semaines à posologies variables (0,25 à 4 mg/j)

† Etudes vs placebo : 6 semaines à posologies variables (0,125 à 0,75 mg/j) et 12 semaines à posologies fixes (0,125, 0,25, 0,5 et 0,75 mg/j) - Études 248.520 et 248.543

A l'inclusion, les patients avaient un score moyen initial IRLS de 24.

Les résultats sont exprimés versus ropinirole par la différence moyenne des variations par rapport à l'état initial pour l'échelle IRLS et par l'odds ratio pour la CGI-I et les résultats de tolérance (EI survenus chez plus de 5% des patients) :

Critère d'efficacité	Moyenne/odds ratio	ICR** 95%
IRLS	-2,33	-4,23 ; -0,41
CGI-amélioration*	1,50	0,97 ; 2,32

\* % de répondeurs (patients "bien améliorés" à "très améliorés")

\*\* Intervalle de crédibilité

Δ non-infériorité IRLS = 2,5 points

Δ non-infériorité CGI-I = 10 %

Les pourcentages d'arrêts prématurés de traitement ont été de 11% (76/684) sous pramipexole et de 18% sous ropinirole (169/933).

Critère de tolérance	Odds ratio	IC 95%
Arrêt prématuré	1,27	0,68 ; 2,47
- événements indésirables	1,29	0,53 ; 3,44
- efficacité insuffisante (ou absente)	1,54	0,47 ; 5,54
Nausées	0,37	0,18 ; 0,84
Céphalées	1,27	0,72 ; 2,29
Fatigue	0,76	0,30 ; 2,02
Somnolence	0,89	0,35 ; 2,48
Vomissements	0,21	0,05 ; 0,93
Etourdissements	0,47	0,20 ; 1,13
Insomnie	1,26	0,50 ; 3,39
Nasopharyngite	0,90	0,36 ; 2,33

Les événements indésirables à type de nausées, vomissements et étourdissements ont été plus fréquents sous ropinirole.

L'analyse des données d'efficacité de la méta-analyse a montré la non-infériorité du pramipexole par rapport au ropinirole. Une différence en faveur du pramipexole, discutable en termes de pertinence clinique, a été mise en évidence sur le score IRLS (-2,3 points) et la CGI-I (OR 1,5).

Une approche bayésienne de l'analyse permet d'estimer la probabilité que le pramipexole soit supérieur au ropinirole à 0,99 et la probabilité qu'il soit cliniquement supérieur au ropinirole (différence > 2,5 points IRLS) à 0,43.

Concernant l'estimation de la quantité d'effet du pramipexole versus placebo, l'analyse conjointe des deux études 248.520 et 248.543 ne peut pas être considérée comme parfaitement pertinente, étant donné l'hétérogénéité des effets observés dans ces deux essais, même si un modèle à effets aléatoires a été utilisé (différence de 2,3 points IRLS). L'explication la plus vraisemblable de cette hétérogénéité tient à un suivi deux fois plus court pour l'étude 248.520 (6 versus 12 semaines pour toutes les autres études) entraînant une possible surestimation de l'effet du pramipexole.

De même, concernant la comparaison indirecte pramipexole versus ropinirole, l'analyse de sensibilité effectuée en excluant l'étude 248.520 fait disparaître la significativité des résultats. L'utilisation d'une modélisation de l'effet thérapeutique en fonction du temps aurait pu permettre de réaliser une analyse de sensibilité complémentaire. Quoi qu'il en soit, le niveau de preuve de la supériorité du pramipexole sur le ropinirole reste faible.

### **3.3. Données de pharmacovigilance**

Entre le 1<sup>er</sup> septembre 2005 (date de commercialisation en France) et le 31 mars 2006, on estime à environ 2 900 patients-années l'exposition au pramipexole dans la maladie de Parkinson en France (sur la base d'une posologie de 1,1 mg de la forme base ou 1,5 mg de la forme sel par jour). Sur cette période, 19 notifications ont été rapportées correspondant à 24 effets indésirables dont 6 graves.

Le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (18 mars 2001 - 17 mars 2002) fait état d'une exposition mondiale estimée à 186 054 patients-années. Sur cette période, 264 cas ont été rapportés soit 14,2 cas pour 10 000 patients-années. Dans 10,6 % des cas, le pramipexole était prescrit dans le traitement du syndrome des jambes sans repos. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été ceux observés avec les agonistes dopaminergiques : somnolence (2,2/10 000 patients-années), nausées (1,6/10 000) et hallucinations (1,3/10 000). Douze cas d'accès de sommeil (0,6/10 000) ont été rapportés dont 10 cas à des posologies supérieures à 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour.

### **3.4. Conclusion**

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.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Le syndrome des jambes sans repos est une affection classée parmi les causes d'insomnies chroniques organiques. Cette affection 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. Ces troubles s'aggravent au repos, le soir au coucher ou la nuit et sont améliorés par l'activité. Près de 80% des patients présentent des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil. Les troubles du sommeil peuvent dans certains cas altérer de façon importante la qualité de vie.

Le pramipexole est un traitement à visée symptomatique. Le rapport efficacité/effets indésirables observé à court terme (< 12 semaines) est modeste. Le rapport efficacité/effets indésirables à plus long terme reste à déterminer.

Le ropinirole est également indiqué dans cette affection. 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 peu sévères.

#### 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. La bénignité du trouble dans la grande majorité des cas et de son retentissement attendu sur la qualité de vie, qui ne peut être que modéré, pour les seules formes les plus sévères, suggèrent que le fardeau de la maladie est faible.

La réalité de certaines formes graves susceptibles de retentir sur la qualité de vie et l'absence de thérapeutique codifiée du SJSR indique l'existence d'un besoin thérapeutique non couvert, mais non nécessairement médicamenteux. En prenant en compte les arguments pré-cités et compte tenu de l'insuffisance de données sur la façon dont le SJSR est pris en charge en pratique clinique, il n'est pas possible d'apprécier l'importance de ce besoin en termes de santé publique.

Compte tenu des résultats des essais cliniques, l'impact attendu de SIFROL en termes de morbidité et de qualité de vie est faible.

La transposabilité des résultats des essais en situation réelle est douteuse, en raison du caractère subjectif et polysémique du tableau clinique et de la fiabilité non assurée du repérage des patients susceptibles de bénéficier du traitement médicamenteux en pratique non spécialisée (formes idiopathiques sévères). Il existe notamment un risque que les manifestations du SJSR soient l'expression d'autres affections, en particulier de nature psychiatrique, nécessitant un traitement spécifique.

L'argument selon lequel ce médicament pourrait éviter le recours à des médicaments inutiles, en particulier de psychotropes, n'est pas étayé.

En conséquence il n'y a pas d'impact de santé publique attendu pour les spécialités SIFROL dans le SJSR.

La commission considère que le service médical rendu par SIFROL n'est important que dans les formes très sévères du SJSR idiopathique. Dans toutes les autres formes, la Commission considère que le service médical rendu par SIFROL est insuffisant.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités SIFROL partagent l'amélioration du service médical rendu faible (ASMR IV) des spécialités ADARTREL (ropinirole) dans la prise en charge des patients ayant un syndrome des jambes sans repos idiopathique très sévère.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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<sup>1</sup> :

- un 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 ;
- le besoin impérieux ou les sensations désagréables apparaissent ou s'aggravent lors des périodes de repos ou d'inactivité, comme en position allongée ou assise ;
- le besoin impérieux ou les sensations désagréables sont partiellement ou totalement soulagés par les mouvements, tels que la marche ou l'étirement, au moins aussi longtemps que dure l'activité ;
- le besoin impérieux ou les sensations désagréables apparaissent ou sont aggravés le soir ou la nuit.

Les critères diagnostiques validés sont récents et encore méconnus. Les symptômes ressentis ne sont pas spécifiques et doivent faire évoquer des diagnostics différentiels.

Le traitement par pramipexole est réservé aux formes idiopathiques. Il conviendra de rechercher une maladie associée au SJSR dit secondaire (notamment carence martiale, insuffisance rénale chronique, neuropathie périphérique, affection endocrinienne), une autre origine (trouble iatrogène médicamenteux, grossesse).

L'entretien avec le patient constitue une étape importante pour évaluer le degré de sévérité de la pathologie, son retentissement et son évolutivité.

Les formes les plus fréquentes du syndrome des jambes sans repos sont bénignes et une approche non pharmacologique peut être bénéfique et suffisante (conseils hygiéno-diététiques, activité volontaire).

La Commission considère que la population tirant un bénéfice particulier du traitement par SIFROL est représentée par les patients atteints des formes très sévères du syndrome des jambes sans repos.

Les symptômes peuvent être considérés comme très sévères lorsque :

- il existe pour le patient des perturbations importantes du sommeil et/ou un retentissement négatif notable sur la vie quotidienne, familiale, sociale et/ou professionnelle.
- le score de sévérité évalué sur l'échelle IRLS est supérieur ou égal à 31.

Le diagnostic initial du syndrome, l'évaluation de sa sévérité et l'élimination des diagnostics différentiels nécessitent une expérience clinique particulière et doivent se faire dans le cadre d'une consultation de spécialiste (neurologue ou médecin exerçant dans un centre du sommeil).

La sévérité des symptômes peut varier dans le temps et les données à long terme sur l'utilisation du pramipexole dans cette pathologie sont limitées. Un suivi du patient doit être établi pour évaluer la réponse au traitement : survenue d'une aggravation paradoxale potentielle du syndrome lors du traitement, épuisement de l'effet, effets indésirables.

Pour limiter l'apparition des effets indésirables liés au pramipexole, l'instauration du traitement par SIFROL doit être progressive et respecter les paliers posologiques définis dans l'AMM.

### 4.4. Population cible

La prévalence du syndrome des jambes sans repos (SJSR) rapportée dans les études épidémiologiques internationales récentes varie entre 2,5% et 15%<sup>2</sup>.

Selon l'étude épidémiologique INSTANT<sup>3</sup> réalisée en France, sur un échantillon de plus de 10 000 personnes âgées de 18 ans et plus, la prévalence annuelle du SJSR a été estimée à 8,5%<sup>4</sup> (IC95% 8,0 ;9,0) : 56% des patients ont un SJSR modéré à très sévère (score IRLS de 11 à 40) : 35% ont un SJSR modéré (11 à 20), 17% un SJSR sévère (21 à 30) et 4,4% un SJSR très sévère (31 à 40).

Les patients ayant une forme modérée à sévère et très sévère du syndrome représentent respectivement 4,4% et 0,4% de la population générale adulte. L'extrapolation de ces données à la population française de

---

1 Allen RP et al. (a). Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology - A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health Sleep Medicine 2003;4(2):101-119.

2 Zucconi M, Ferini-Strambi L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. Sleep Med. 2004;5:293-9.

3 Tison F, Crochard A, Leger D, Bouee S, Lainey E, El Hasnaoui A. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. Neurology 2005;65:239-246.

4 Cette prévalence inclut les patients ayant présenté au moins une fois dans l'année les symptômes du SJSR.

plus de 18 ans (environ 49 millions de personnes) conduit à une estimation du nombre de patients ayant un SJSR très sévère de l'ordre de 183 000 ; 75% de ces patients, soit environ 130 000 patients, présenteraient un SJSR idiopathique.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Considérant que la population tirant un bénéfice particulier du traitement par SIFROL est représentée par les patients atteints des formes très sévères du syndrome des jambes sans repos,

Considérant que le diagnostic initial de ces formes, l'évaluation de leur sévérité et l'élimination des diagnostics différentiels nécessitent une expérience clinique particulière et doivent se faire dans le cadre d'une consultation de spécialiste (neurologue ou médecin spécialiste dans un centre du sommeil),

Avis favorable à l'inscription des spécialités SIFROL 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.

Avis défavorable à l'inscription 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 modérées ou sévères de la pathologie.

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.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

##### **4.5.1 Conditionnement**

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription dans l'indication.

##### **4.5.2 Taux de remboursement : 65%**

**Tableau 1 : Synthèse des études cliniques évaluant l'efficacité du pramipexole versus placebo**

Étude	Patients	Méthodologie/Traitements	Critères d'évaluation	Résultats d'efficacité (ITT)	Résultats de tolérance
248.520 Europe	SJSR idiopathique*, IRLS>15, présence des symptômes au moins 2 à 3 jours/sem. au cours des 3 mois précédant l'inclusion.	Période 1 de 6 semaines : R, DA, GP Période 2 de 46 semaines : DA (répondeurs), ouvert (non répondeurs)	IRLS	Δ IRLS à 6 semaines : PPX : -12,3 PL : -5,7 Diff. moy. ajustée : -6,6 (IC 95% - 8,6;-4,5)	Période 1 EI les plus fréquents (%): nausées (12,2 vs 6,1 sous PL), céphalées (13 vs 9,6), fatigue (9,1 vs 6,1).
	n=345 patients inclus n=338 patients analysés (PPX 224, PL 114)  Age moyen : 55,5 ans IRLS moyen : 24,9 (modéré à sévère)	- <u>PPX posologies variables</u> : 0,125 à 0,75 mg - Placebo	CGI-I - répondeurs (bien améliorés, très améliorés)	CGI-I répondeurs : PPX : 62,9% PL : 32,5%	Période 2 (répondeurs à 6 sem.) EI les plus fréquents (%): nausées (10,6 vs 2,9), céphalées (8,5 vs 2,9)
248.543 États-Unis	SJSR idiopathique*, IRLS>15, présence des symptômes au moins 2 à 3 jours/sem. au cours des 3 mois précédant l'inclusion.	R, DA, GP, 12 semaines  - <u>PPX posologies fixes</u> : 0,25 mg, 0,50 mg ou 0,75 mg - Placebo	IRLS	Δ IRLS à 12 semaines PPX : -13,5 PL : -9,3 Diff. moy. ajustée : -4,3 (IC 95% - 6,4;-2,1)	EI les plus fréquents (%): étourdissements (9,7 vs 7,0), sommolence (10,1 vs 4,7), nausées (19 vs 4,7)
	n=344 patients inclus n=339 patients analysés (PPX 254, PL 85)  Age moyen : 51 ans IRLS moyen: 23,5		CGI-I - répondeurs (bien améliorés, très améliorés)	CGI-I répondeurs PPX : 72,0 % PL : 51,2 %	Arrêt de traitement : 20,2% sous PPX, 12,8% sous PL (pour EI : 11,6 vs 5,8)
248.546 Allemagne	SJSR idiopathique*, IRLS>15, présence des symptômes au moins 2 à 3 jours/sem. au cours des 3 mois précédant l'inclusion.	Période 1 : ouvert 6 mois n=222 Période 2 : R, DA, GP, 12 semaines chez les patients répondeurs (n=150)	Médiane du délai de survenue d'une aggravation à la CGI-I (aggravé à très aggravé) associée à un score IRLS > 15 à l'arrêt d'un traitement de 6 mois par pramipexole (Kaplan-Meier)	Médiane du délai de survenue de l'événement : 7 jours sous PL et > 84 jours sous PPX	Période 2 Arrêts de traitement: - PPX 7 patients - PL 47 patients
	n=150 patients répondeurs n=147 patients (PPX 78, PL 69)  Age moyen : 58 ans IRLS moyen : 28,5	- PPX posologies fixes : 0,125 à 0,75 mg - Placebo			

Étude	Patients	Méthodologie/Traitements	Critères d'évaluation	Résultats d'efficacité (ITT)	Résultats de tolérance
<b>248.515<sup>1</sup></b> Finlande	SJSR idiopathique*, IRLS>15, présence des symptômes au moins 2 à 3 jours/sem. au cours des 3 mois précédant l'inclusion. PLMI-index ≥ 5/h  n=109 patients n=107 analysés (PPX 86, PL 21)  Age moyen : 56,2 ans IRLS moyen : 23	Période 1 : R, DA, GP, 3 semaines Période 2 : 26 semaines en ouvert  - PPX posologies fixes : 0,125 mg, 0,25 mg, 0,50 mg ou 0,75 mg - Placebo	PLMI à 3 semaines	Diminution PLMI** (mouv./h) PL : -8,45 PPX 0,125 mg : -41,1 PPX 0,25 mg : -34,8 PPX 0,50 mg : -33,6 PPX 0,75 mg : -30,9  Répondeurs CGI : 42,9% vs 75,6%	Période 1 EI les plus fréquents (%): céphalées (19,5 vs 31,8), fatigue (18,4 vs 22,7), nausées (14,9 vs 4,5) Aggravation du SJSR : PPX 4 patients (vs 0 sous PL)

R : randomisé, DA : double-aveugle, CO : cross-over, GP : groupes parallèles, PL : placebo, PPX : pramipexole

\* : SJSR idiopathique selon les critères IRLSSG

\*\* : Periodic Limb Movement Index (PLMI) : number of PLM in bed per hour

1 Partinen M et al. Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: A polysomnographic dose-finding study - The PRELUDE study. Sleep Medicine 2006; 1-11 (online)