



ACMTS

Programme commun d'évaluation
des médicaments
Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Novembre 2016

Médicament	rotigotine (Neupro)
Indication	Traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, soit seul lors des premiers stades de la maladie, sans lévodopa, ou comme traitement d'appoint à celle-ci.
Demande d'inscription	Mêmes critères d'inscription aux listes de médicaments que le pramipexole et le ropinirole
Fabricant(s)	UCB Canada Inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est un trouble neurodégénératif chronique et évolutif caractérisé par une instabilité posturale, des tremblements, une rigidité et une lenteur des mouvements^{1,2}. La MP résulte de la mort des cellules dopaminergiques de la substance noire³ et, puisqu'il n'y a pas de cause unique connue, on ne peut la diagnostiquer en se fondant sur l'étiologie². La rotigotine est un agoniste dopaminergique non ergolinique destiné au traitement des signes et symptômes de la MP et du syndrome des jambes sans repos idiopathique⁴. Au Canada, les timbres transdermiques de rotigotine suivants sont sur le marché : 2 mg/24 heures, 4 mg/24 heures, 6 mg/24 heures et 8 mg/24 heures⁴. Le timbre de rotigotine est appliqué une fois par jour et doit demeurer en place pendant 24 heures. La dose maximale recommandée au Canada est de 8 mg/24 heures contre la maladie de Parkinson au stade précoce (MPSP) et de 16 mg/24 heures contre la maladie de Parkinson au stade avancé (MPSA). On peut utiliser plusieurs timbres pour obtenir une dose supérieure à 8 mg/24 heures⁴.

Indication faisant l'objet de l'examen
Traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, soit seul lors des premiers stades de la maladie, sans lévodopa, ou comme traitement d'appoint à celle-ci.
Critères d'inscription aux listes de médicaments demandés par le commanditaire
Inscription aux listes de médicaments de la même façon que le pramipexole et le ropinirole.

Le présent examen méthodique a pour objet l'étude des effets avantageux et néfastes de la rotigotine pour le traitement des signes et symptômes de la MP idiopathique.

Résultats et interprétation

Études retenues

Quatre études de phase III contrôlées, multicentriques, à double insu, randomisées et en groupes parallèles répondaient aux critères d'inclusion du présent examen méthodique; deux études avaient été menées auprès de patients atteints de la MPSP^{5,6} et les deux autres, auprès de patients atteints de la MPSA^{7,8}.

L'étude à deux branches SP512⁵ (N = 277) a comparé l'efficacité et l'innocuité des timbres transdermiques de rotigotine (2 mg/24 heures au départ, puis augmentation hebdomadaire de la dose jusqu'à concurrence de 6 mg/24 heures) à celles d'un placebo sous forme de timbres transdermiques pendant une période de 38 semaines chez des patients atteints de la MPSP. L'étude à trois branches SP513⁶ (N = 561) a comparé l'efficacité et l'innocuité des timbres transdermiques de rotigotine (4 mg/24 heures au départ, puis augmentation hebdomadaire de la dose jusqu'à concurrence de 8 mg/24 heures) à celles d'un placebo sous forme de timbres transdermiques et de capsules de ropinirole (0,75 mg/jour au départ, puis augmentation graduelle de la dose jusqu'à concurrence de 24,0 mg/jour) pendant une période de 48 semaines chez des patients atteints de la MPSP. Cette étude visait à déterminer si la rotigotine était supérieure au placebo et non inférieure au ropinirole. L'étude à trois branches SP515⁷ (N = 506) a comparé l'efficacité et l'innocuité des timbres transdermiques de rotigotine (4 mg/24 heures au départ, puis augmentation hebdomadaire de la dose jusqu'à concurrence de 16 mg/24 heures) à celles d'un placebo sous forme de timbres transdermiques et de capsules de pramipexole (0,375 mg/jour au départ, puis augmentation graduelle de la dose jusqu'à concurrence de

4,5 mg/jour) pendant une période de 32 semaines chez des patients atteints de la MPSA. Cette étude visait à déterminer si la rotigotine était supérieure au placebo et non inférieure au pramipexole. Enfin, l'étude à trois branches SP650⁸ (N = 351) a comparé l'efficacité et l'innocuité des timbres transdermiques de rotigotine (doses cibles de 8 mg/24 heures et 12 mg/24 heures) à celles d'un placebo sous forme de timbres transdermiques pendant une période de 38 semaines chez des patients atteints de la MPSA. Pour toutes les études, il y avait deux indicateurs de résultat primaires : un indicateur de résultat continu pour une demande de mise sur le marché aux États-Unis et un indicateur de résultat fondé sur la réponse dichotomique pour une demande de mise sur le marché dans l'Union européenne. Les critères d'évaluation primaires des deux études sur la MPSP étaient la variation du score des sous-échelles (parties II et III) UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) entre la consultation initiale et la fin de la période de traitement d'entretien à double insu, ainsi que la réponse au traitement, définie comme une réduction d'au moins 20 % de la somme des scores des sous-échelles UPDRS (parties II et III) entre le début de l'étude et la fin du traitement d'entretien. Les critères d'évaluation primaires des deux études sur la MPSP étaient la variation de la durée absolue des périodes « off » entre le début de l'étude et la fin du traitement d'entretien, ainsi que la réponse au traitement, définie comme une réduction d'au moins 30 % de la durée absolue des périodes « off » entre le début de l'étude et la fin du traitement d'entretien.

Efficacité

Au cours des études sur la MPSP, la rotigotine a été supérieure au placebo, et de façon statistiquement significative, pour ce qui est des variations des scores des sous-échelles UPDRS (parties II et III) entre le début de l'étude et la fin de la période de traitement d'entretien, les différences moyennes entre les groupes ayant été de -5,28 points (intervalle de confiance [IC] de 95 % de -7,60 à -2,96) dans l'étude SP512 et de -4,49 points (IC de 95 % de -6,64 à -2,35) dans l'étude SP513. Il y a eu une réponse au traitement (soit réduction d'au moins 20 % de la somme des scores des sous-échelles UPDRS [parties II et III] entre le début de l'étude et la fin du traitement d'entretien) chez une plus forte proportion des patients traités par la rotigotine (SP512 : 48 %; SP513 : 52 %) que de ceux recevant le placebo (SP512 : 19 %; SP513 : 30 %), les différences entre les groupes ayant été de 28,7 % (IC de 95 % de 18,0 à 39,4) dans l'étude SP512 et de 21,7 % (IC de 95 % de 11,1 à 32,4) dans l'étude SP513. Dans l'étude SP513, la rotigotine n'a pas été non inférieure au ropinirole pour ce qui est des variations des scores des sous-échelles UPDRS (parties II et III) ni de la réponse au traitement. Cette étude comportait toutefois des limites, l'expert clinicien ayant participé au présent examen ayant fait remarquer que comme la dose de ropinirole utilisée était supérieure à celle normalement administrée en pratique clinique aux patients atteints de la MPSP, la comparaison entre la rotigotine et le ropinirole n'a pas été faite à partir de doses cliniquement semblables.

Au cours des études sur la MPSP, on a évalué la qualité de vie liée à la santé uniquement au moyen de l'échelle visuelle analogique (ÉVA) du questionnaire EQ-5D (questionnaire européen sur la qualité de vie à 5 dimensions). Les résultats ont fait l'objet d'une analyse descriptive et il n'y a pas eu de comparaisons entre les groupes. En l'absence de comparaison à un groupe témoin, il est difficile d'interpréter les variations au sein d'un même groupe.

Au cours des études sur la MPSA, la rotigotine a été supérieure au placebo, et de façon statistiquement significative, pour ce qui est des variations de la durée des périodes « off » entre le début de l'étude et la fin de la période de traitement d'entretien, les différences moyennes entre les groupes ayant été de -1,58 heure (IC de 95 % de -2,27 à -0,90) dans l'étude in SP515 et de -1,8 heure (IC de 95 % de -2,6 à -1,0) et -1,2 heure (IC de 95 % de -2,0 à -0,4) chez les patients traités par 8 mg/24 heures et 12 mg/24 heures de rotigotine par rapport à ceux du groupe du placebo, respectivement, dans l'étude

SP650. La rotigotine a été supérieure au placebo, et de façon statistiquement significative, pour ce qui est de la réponse au traitement (soit réduction d'au moins 30 % de la durée absolue des périodes « off » entre le début de l'étude et la fin du traitement d'entretien). Dans l'étude SP515, 60 % des patients traités par la rotigotine ont répondu au traitement, par rapport à 35 % de ceux du groupe placebo (différence entre les groupes de 24,7 % [IC de 95 % de 13,2 à 36,3]). De la même façon, dans l'étude SP650, 57 % des patients traités par 8 mg/24 heures de rotigotine et 55 % de ceux traités par 12 mg/24 heures de rotigotine ont répondu au traitement, par rapport à 34 % des patients du groupe placebo (différence entre les groupes de 22,2 % [IC de 95 % de 9,7 à 34,7] et 20,6 % [IC de 95 % de 7,9 à 33,3], respectivement). Dans l'étude SP515, la rotigotine a été non inférieure au pramipexole pour ce qui est des variations de la durée des périodes « off » (différence moyenne entre les groupes de 0,44 heure [IC de 95 % de 0,15 à 1,03]; marge de non-infériorité de 1,2), mais pas pour ce qui est de la différence de réponse au traitement (différence entre les groupes de -7,3 % [IC de 95 % de -16 à 2.1]; marge de non-infériorité de -15 %).

Au cours des études sur la MPSA, on a évalué la qualité de vie liée à la santé au moyen du questionnaire PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire-39) dans le cas de l'étude SP515 et du questionnaire EQ-5D dans le cas de l'étude SP650. Comme au cours des études sur la MPSP, les résultats ont fait l'objet d'une analyse descriptive et il n'y a pas eu de comparaisons entre les groupes. Dans l'étude SP515, les scores indiciaires uniques du questionnaire PDQ-39 ont été de -2,1, -5,0 et -6,1 points dans les groupes recevant le placebo, la rotigotine et le pramipexole, respectivement. Dans l'étude SP650, les variations moyennes du score de l'état de santé selon l'ÉVA du questionnaire EQ-5D ont été de -1,2, 4,3 et 3,6 points dans les groupes recevant le placebo, 8 mg/24 heures de rotigotine et 12 mg/24 heures de rotigotine, respectivement. Dans l'étude SP515, on a évalué et analysé de façon descriptive le sommeil nocturne et il n'y a pas eu de comparaisons entre les groupes. Il y a eu des améliorations du sommeil nocturne dans les groupes traités par la rotigotine et le pramipexole, les variations moyennes des scores totaux de l'échelle PDSS (Parkinson's Disease Sleep Scale) ayant respectivement été de 4,4 et 4,8, tandis que la variation moyenne dans le groupe placebo a été de -2,9. Aucune des études retenues n'a mesuré la satisfaction des patients. L'adhésion au traitement (soit respect du schéma posologique de $\geq 85\%$ à $< 115\%$) a été bonne et semblable dans tous les groupes traités des études retenues, ayant été de 93 % à 100 % dans tous les groupes traités des études sur la MPSP et de 93 % à 98 % dans tous les groupes traités des études sur la MPSA. La méthode employée pour évaluer l'adhésion au traitement ne donnait toutefois pas les résultats les plus exacts possible, car la quantité de médicaments remise au médecin ne témoigne pas nécessairement de la quantité de médicaments utilisée par le patient.

Effets néfastes

Au cours de toutes les études, la fréquence globale des effets indésirables a en général été élevée, soit de 77 % à 90 % dans tous les groupes traités des études sur la MPSP et de 66 % à 93 % dans tous les groupes traités des études sur la MPSA. Les effets indésirables les plus courants ont été les réactions au site d'application, lesquelles ont été plus fréquentes dans les groupes traités par la rotigotine que dans les groupes placebo (38 % à 44 % contre 11 % à 12 %, respectivement, dans les études sur la MPSP et 21 % à 46 % contre 10 % à 13 %, respectivement, dans les études sur la MPSA). Des effets indésirables graves sont survenus chez moins de 10 % des patients traités par la rotigotine et moins de 9 % des patients des groupes placebo au cours de toutes les études. La fréquence des retraits des études en raison des effets indésirables a en général été plus élevée dans les groupes recevant le traitement actif. Les réactions au site d'application ont été la raison la plus courante du retrait des études sur la MPSP chez les patients traités par la rotigotine, tandis que divers effets indésirables ont entraîné le retrait des études sur la MPSA. Des effets indésirables importants, tels qu'arythmie, comportement impulsif ou antisocial, endormissement soudain, syncope et valvulopathie, sont survenus chez moins de 3 % des

patients des groupes dans toutes les études, et leur fréquence n'a pas semblé être différente dans les groupes traités par rotigotine et dans ceux traités par un comparateur.

Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

Neupro est un timbre transdermique contenant de la rotigotine offert dans les teneurs suivantes : 2 mg/24 heures, 4 mg/24 heures, 6 mg/24 heures et 8 mg/24 heures. Le fabricant a présenté les prix suivants : 3,54 \$ (2 mg), 6,50 \$ (4 mg) et 7,27 \$ (6 mg et 8 mg) par timbre, soit 3,54 \$ à 7,27 \$ par jour pour le traitement de la MPSP et 6,50 \$ à 14,54 \$ par jour pour le traitement de la MPSA. Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts ne tenant compte que des coûts d'acquisition des médicaments et supposant, sur la foi des résultats d'une métaanalyse en réseau, que l'efficacité de la rotigotine, du pramipexole et du ropinirole était semblable.

La MAR a démontré que, pour la MPSP et la MPSA, l'efficacité de la rotigotine, la ropinirole et la pramipexole sont apparues comme semblables aux semaines 11 à 16 puis aux semaines 24 à 28, après la période d'ajustement posologique. Il n'est pas certain que les constatations de la MAR puissent être généralisées sur une plus longue période ou à une population qui utiliserait des dosages différents que ceux des essais cliniques. De plus, la MAR n'a pas évalué l'innocuité de la rotigotine comparée à celle de la ropinirole et la pramipexole.

Aux doses recommandées, la rotigotine (2 mg/24 heures à 8 mg/24 heures contre la MPSP et 4 mg/24 heures à 16 mg/24 heures contre la MPSA) est plus coûteuse que le pramipexole générique (1,5 mg à 4,5 mg par jour, soit 0,79 \$ à 2,37 \$ par jour par patient) et que le ropinirole générique (3 mg à 24 mg par jour, soit 0,85 \$ à 4,37 \$ par jour par patient), ainsi que les préparations orales d'autres médicaments utilisés pour le traitement de la MPSP et de la MPSA, tels que les associations lévodopa-inhibiteur de la décarboxylase (0,84 \$ à 8,00 \$ par jour par patient), l'entacapone (0,40 \$ à 3,21 \$ par jour par patient) ou les inhibiteurs de la monoamine-oxydase B (1 \$ à 7 \$ par jour par patient). L'inscription de la rotigotine aux listes de médicaments entraînerait donc des coûts supplémentaires.

L'hypothèse de base du fabricant a probablement sous-estimé les doses d'entretien moyennes prévues de rotigotine, surtout contre la MPSA. Une analyse du Programme commun d'évaluation des médicaments a révélé qu'il faudrait que le prix de la rotigotine soit réduit de 51 % à 88 % pour être égal au coût quotidien moyen du traitement de la MPSP par le pramipexole générique et de 78 % à 89 % pour être égal au coût quotidien moyen du traitement de la MPSA par le pramipexole générique.

Conclusions

Au cours de deux essais à double insu randomisés et contrôlés menés auprès de patients atteints de la MPSP, la rotigotine a produit, par rapport au placebo, des améliorations statistiquement et cliniquement significatives des scores des sous-échelles UPDRS (parties II et III) et une réponse au traitement plus fréquente. La comparaison entre la rotigotine et le ropinirole n'a pas permis de démontrer la non-infériorité et pourrait avoir été limitée en raison de la non-équivalence des doses de rotigotine et de ropinirole. Au cours de deux essais à double insu randomisés et contrôlés menés auprès de patients atteints de la MPSA, la rotigotine a aussi produit, par rapport au placebo, des améliorations statistiquement et cliniquement significatives de la durée des périodes « off » et une réponse au traitement plus fréquente. Par rapport au pramipexole, la rotigotine a été statistiquement non

inférieure pour ce qui est des différences absolues de durée des périodes « off », mais n'a pas été non inférieure pour ce qui est de la réponse au traitement. Faute de comparaisons entre les groupes, les différences entre la rotigotine et le placebo ou les comparateurs actifs (ropinirole et pramipexole) pour ce qui est de la qualité de vie liée à la santé et du sommeil nocturne sont incertaines. L'adhésion au traitement par le médicament à l'étude a été bonne et semblable dans tous les groupes traités. Globalement, la rotigotine a été en général bien tolérée, bien que son administration au moyen d'un timbre transdermique ait été associée à des réactions au site d'application, contrairement à l'administration par voie orale d'agonistes dopaminergiques. Avec la rotigotine, l'incidence d'effets indésirables tels qu'arythmie, comportement impulsif ou antisocial, endormissement soudain, syncope et valvulopathie n'a pas semblé être différente de celle observée avec le placebo, le ropinirole ou le pramipexole, mais les études n'avaient pas le plan voulu pour faire ressortir des différences entre les groupes pour ce qui est de ces effets indésirables.

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES SUR LA MALADIE DE PARKINSON AU STADE PRÉCOCE

Critère d'évaluation	SP512 (27 semaines)		SP513 (37 semaines)		
	Placébo (n = 96)	Rotigotine (n = 181)	Placébo (n = 118)	Rotigotine (n = 215)	Ropinirole (n = 228)
Score des sous-échelles UPDRS (parties II et III) du début de l'étude à la fin du traitement d'entretien					
Moyenne au début de l'étude (ÉT)	30,0 (10,67)	29,9 (12,22)	31,3 (12,63)	33,2 (12,58)	32,2 (12,41)
Variation des moyennes des MC ^a (ET)	1,31 (0,96)	-3,98 (0,71)	-2,33 (0,88)	-6,83 (0,66)	-10,78 (0,64)
Différence rotigotine-placébo (IC de 95 %)	-5,28 (-7,60 à -2,96)		-4,49 (-6,64 à -2,35)		
Différence ropinirole-placébo (IC de 95 %)	S.O.		-8,45 (-10,57 à -6,34)		
Différence rotigotine-ropinirole ^b (IC de 95 %)	S.O.		3,96 (2,18 à 5,73)		
Réponse au traitement (%)					
Nombre de patients répondeurs ^c , n (%)	18 (19)	84 (48)	35 (30)	110 (52)	155 (68)
Différence rotigotine-placébo (IC de 95 %)	28,7 (18,0, à 39,4)		21,7 (11,1 à 32,4)		
Différence ropinirole-placébo (IC de 95 %)	S.O.		38,4 (28,1 à 48,6)		
Différence rotigotine-ropinirole ^d (IC de 95 %)	S.O.		-16,6 (-25,7 à -7,6)		
Score de l'état de santé selon l'ÉVA du questionnaire EQ-5D du début de l'étude à la fin du traitement d'entretien					
Moyenne (ÉT) initiale					
Variation moyenne (ÉT)					
Variation médiane (min., max.)					
Adhésion au traitement					
Adhésion au traitement, timbres (≥ 85 % et < 115 %), n/N (%)	96/96 (100)	177/180 (98)	116/118 (98)	207/215 (96)	213/227 (93)
Adhésion au traitement, capsules (≥ 85 % et < 115 %), n/N (%)	S.O.		115/118 (97)	206/215 (96)	212/227 (93)
EI					
n (%)	85 (89)	163 (90)	91 (77)	183 (85)	188 (82)
EIG					

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR NEUPRO

Critère d'évaluation	SP512 (27 semaines)		SP513 (37 semaines)		
	Placébo (n = 96)	Rotigotine (n = 181)	Placébo (n = 118)	Rotigotine (n = 215)	Ropinirole (n = 228)
n (%)	4 (4)	13 (7)	10 (8)	22 (10)	29 (13)
RREI					
n (%)	6 (6)	25 (14)	6 (5)	37 (17)	29 (13)
Effets néfastes importants, n (%)					
Arythmie	1 (1)	1 (< 1)	3 (3)	0	1 (< 1)
Comportement impulsif/antisocial	0	0	0	0	0
Endormissement soudain	0	2 (1)	0	6 (3)	4 (2)
Syncope	1 (1)	2 (1)	4 (2)	2 (< 1)	7 (3)
Valvulopathie	0	0	0	0	0

ANCOVA = analyse de covariance; EI = effets indésirables; EIG = effets indésirables graves; EQ-5D = questionnaire européen sur la qualité de vie à 5 dimensions; ET = erreur type; ÉT = écart type; ÉVA = échelle visuelle analogique; IC = intervalle de confiance; MC = moindres carrés; RREI = retrait en raison des effets indésirables; S.O. = sans objet; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

^a Après rajustement pour la région géographique et le score UPDRS au début de l'étude au moyen d'un modèle ANCOVA des effets principaux.

^b Test de non-infériorité fondé sur une marge de non-infériorité définie au préalable (2,9).

^c Réponse au traitement définie comme une réduction d'au moins 20 % de la somme des scores des sous-échelles UPDRS (parties II et III) entre le début de l'étude et la fin du traitement d'entretien.

^d Test de non-infériorité fondé sur une marge de non-infériorité définie au préalable (-15 %).

TABEAU 2 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES SUR LA MALADIE DE PARKINSON AU STADE AVANCÉ

Critère d'évaluation	SP515 (23 semaines)			SP650 (29 semaines)		
	Placébo N = 100	Rotigotine N = 201	Pramipexole N = 200	Placébo N = 119	Rotigotine 8 mg/ 24 heures N = 113	Rotigotine 12 mg/ 24 heures N = 109
Durée absolue des périodes « off » (heures/jour) du début de l'étude à la fin du traitement d'entretien						
Moyenne initiale (ÉT)	6,5 (2,8)	6,3 (2,5)	6,0 (2,5)	6,4 (2,6)	6,7 (2,5)	6,3 (2,6)
Variation des moyennes des MC ^a (ET)	-0,9 (0,29)	-2,5 (0,20)	-2,8 (0,20)	-0,9 (2,83)	-2,7 (0,32)	-2,1 (0,32)
Différence rotigotine-placébo (IC de 95 %)	-1,58 (-2,27 à -0,90)			8 mg/24 heures -1,8 (-2,6 à -1,0) 12 mg/24 heures -1,2 (-2,0 à -0,4)		
Différence pramipexole-placébo (IC de 95 %)	-1,94 (-2,63 à -1,25)			S.O.		
Différence rotigotine-pramipexole ^b (IC de 95 %)	0,35 (-0,21 à 0,92)			S.O.		
Réponse au traitement^c (%)						
Patients répondeurs, n (%)	35 (35)	120 (60)	134 (67)	41 (34)	64 (57)	60 (55)
Différence rotigotine-placébo (IC de 95 %)	24,7 (13,2 à 36,3)			8 mg/24 heures 22,2 (9,7, à 34,7) 12 mg/24 heures 20,6 (7,9 à 33,3)		
Différence pramipexole-placébo (IC de 95 %)	32,0 (20,6 à 43,4)			S.O.		
Différence rotigotine-pramipexole ^d (IC de 95 %)	-7,3 (-16,7 à 2,1)			S.O.		
Score de l'état de santé selon le questionnaire EQ-5D du début de l'étude à la fin du traitement d'entretien						
Moyenne (ÉT) initiale	■			■	■	■
Variation moyenne (ÉT)	■			■	■	■
Variation médiane (min., max.)	■			■	■	■
Variation du score indiciel unique du questionnaire PDQ-39 par rapport au début de l'étude						
Moyenne (ÉT) initiale	34,8 (13,91)	32,9 (14,87)	32,9 (14,02)	S.O.		
Variation moyenne (ÉT)	-2,1 (9,52)	-5,0 (9,07)	-6,1 (9,45)			
Variation médiane (min., max.)	-2,0 (-29,6 à 21,0)	-4,7 (-34,1 à 21,3)	-5,5 (-27,3 à 23,1)			

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR NEUPRO

Critère d'évaluation	SP515 (23 semaines)			SP650 (29 semaines)		
	Placébo N = 100	Rotigotine N = 201	Pramipexole N = 200	Placébo N = 119	Rotigotine 8 mg/ 24 heures N = 113	Rotigotine 12 mg/ 24 heures N = 109
Variation moyenne du sommeil nocturne (score total de l'échelle PDSS) par rapport au début de l'étude						
Moyenne (ÉT) au début de l'étude	95,3 (22,48)	93,2 (24,44)	96,2 (22,99)	S.O.		
Variation moyenne (ÉT)	-2,9 (21,78)	4,4 (21,07)	4,8 (19,30)			
Variation médiane (min., max.)	-2,9 (- 86,8 à 62,1)	1,8 (-69,6 à 69,3)	3,6 (-60,6 à 84,6)			
Adhésion au traitement						
Adhésion au traitement, timbres (≥ 85 % et < 115 %), n/N (%)	92/99 (93)	196/205 (96)	195/202 (97)	113/120 (94)	116/118 (98)	108/111 (97)
Adhésion au traitement, capsules (≥ 85 % et < 115 %), n/N (%)	92/99 (93)	194/205 (95)	189/202 (94)	S.O.		
EI						
n (%)	65 (66)	141 (69)	140 (69)	109 (91)	110 (93)	103 (93)
EIG						
n (%)	9 (9)	19 (9)	15 (7)	10 (8)	8 (7)	11 (10)
RREI						
n (%)	5 (5)	11 (5)	15 (7)	10 (8)	19 (16)	17 (15)
Effets néfastes importants, n (%)						
Arythmie	3 (3)	4 (2)	6 (3)	1 (< 1)	1 (< 1)	0
Comportement impulsif/antisocial	0	0	1 (0,5)	0	0	1 (< 1)
Endormissement soudain	0	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)
Syncope	1 (1)	3 (2)	2 (1)	1 (< 1)	0	0
Valvulopathie	0	1 (< 1)	0	0	0	0

ANCOVA = analyse de covariance; EI = effets indésirables; EIG = effets indésirables graves; EQ-5D = questionnaire européen sur la qualité de vie à 5 dimensions; ET = erreur type; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; MC = moindres carrés; PDQ-39 = Parkinson's Disease Questionnaire-39; PDSS = Parkinson's Disease Sleep Scale; RREI = retrait en raison des effets indésirables; S.O. = sans objet.

^a Après rajustement pour la région géographique et la durée des périodes « off » au début de l'étude au moyen d'un modèle ANCOVA des effets principaux.

^b Test de non-infériorité fondé sur une marge de non-infériorité définie au préalable (1,2).

^c Réponse au traitement définie comme une réduction d'au moins 30 % de la durée absolue des périodes « off » entre le début de l'étude et la fin du traitement d'entretien.

^d Test de non-infériorité fondé sur une marge de non-infériorité définie au préalable (-15 %).