



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### ROTIGOTINE

(Neupro — UCB Canada Inc.)

**Indication : maladie de Parkinson idiopathique (stade précoce ou avancé)**

#### **Recommandation :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire la rotigotine aux listes de médicaments pour le traitement de la maladie de Parkinson (MP) idiopathique.

#### **Motif de la recommandation :**

Au cours de deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), la rotigotine n'a pas été systématiquement non inférieure au ropinirole (SP513; N = 561) ni au pramipexole (SP515; N = 506). L'avantage clinique de la rotigotine sur d'autres agonistes dopaminergiques non ergoliniques est donc douteux.

#### **Contexte :**

Les indications approuvées des timbres transdermiques de rotigotine sont les suivantes : traitement des signes et symptômes de la MP idiopathique (monothérapie ou association au lévodopa) et traitement des signes et symptômes des cas modérés ou graves du syndrome des jambes sans repos idiopathique. La présente demande adressée au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) concerne le traitement de la MP idiopathique au stade précoce (MPSP) par la rotigotine seule et le traitement de la MP idiopathique au stade avancé (MPSA) par la rotigotine en association au lévodopa.

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 heures. Le timbre de rotigotine est appliqué une fois par jour et doit demeurer en place pendant 24 heures. La dose maximale recommandée est de 8 mg/24 heures contre la MPSP et de 16 mg/24 heures contre la MPSA. On peut utiliser plusieurs timbres pour obtenir une dose supérieure à 8 mg/24 heures.

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Réunion du CCEM – 19 février 2014; Réexamen du CCEM : 21 mai 2014

Avis de recommandation finale du CCEM – 28 mai 2014

© 2014 ACMTS

Page 1 sur 7

SR0344

### Synthèse des considérations du CCEM

Le CCEM a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen méthodique des ECR sur l'utilisation de la rotigotine pour le traitement de la MPSP et de la MPSA, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des observations d'un groupe de patients sur les résultats du traitement et les questions qui comptent pour les patients.

### Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations d'un groupe de patients qui a répondu à son invitation.

- Les symptômes de la MP les plus souvent mentionnés par le groupe de patients étaient les suivants : perte de contrôle moteur/dextérité, rigidité musculaire, nausées, tremblements, fatigue, troubles du sommeil, altérations de l'humeur, réduction de la mobilité, troubles mnésiques et cognitifs, troubles de la parole, troubles de l'équilibre et jambes sans repos.
- Les personnes atteintes de la MP et leurs soignants ont signalé que les médicaments actuels contre la MP pouvaient être associés à des effets secondaires, dont nausées, vomissements, étourdissements, troubles du sommeil, altérations de l'humeur, hallucinations visuelles et comportements obsessionnels compulsifs.
- Avec l'évolution de la MP, il y a une augmentation de la dépendance des patients à l'égard des médicaments pour le maintien de la capacité de fonctionner. Les schémas posologiques deviennent plus complexes et le moment de la prise des médicaments devient crucial, parce que les périodes « off » (absence d'effet des médicaments) peuvent survenir rapidement et à tout moment et entraîner une immobilisation du patient. Selon les personnes atteintes de la MP, les périodes « off » sont une de leurs principales inquiétudes en ce qui concerne les médicaments actuels.

### Essais cliniques

Quatre ECR à double insu de phase 3 répondaient aux critères d'inclusion de l'examen méthodique du PCEM. Deux études ont été menées auprès de patients atteints de la MPSP (SP512 et SP513) et les deux autres, auprès de patients atteints de la MPSA (SP515 et SP650).

- L'étude SP512 (N = 277) a comparé la rotigotine (2 mg/24 heures au départ, puis augmentation hebdomadaire de la dose jusqu'à concurrence de 6 mg/24 heures) à un placebo sous forme de timbres transdermiques pendant 38 semaines.
- L'étude SP513 (N = 561) a comparé la rotigotine (4 mg/24 heures au départ, puis augmentation hebdomadaire de la dose jusqu'à concurrence de 8 mg/24 heures) à des capsules de ropinirole (0,75 mg/jour au départ, puis augmentation graduelle de la dose jusqu'à concurrence de 24,0 mg/jour) et à un placebo sous forme de timbres transdermiques ou de capsules pendant 48 semaines. Cette étude visait à déterminer si la rotigotine était supérieure au placebo et non inférieure au ropinirole.
- L'étude SP515 (N = 506) a comparé la rotigotine (4 mg/24 heures au départ, puis augmentation hebdomadaire de la dose jusqu'à concurrence de 16 mg/24 heures) à des capsules de pramipexole (0,375 mg/jour au départ, puis augmentation graduelle de la dose jusqu'à concurrence de 4,5 mg/jour) et à un placebo sous forme de timbres transdermiques ou de capsules pendant 32 semaines. Cette étude visait à déterminer si la rotigotine était supérieure au placebo et non inférieure au pramipexole.

- L'étude SP650 (N = 351) était un essai à trois branches comparant la rotigotine administrée à une dose cible de 8 mg/24 heures, la rotigotine administrée à une dose cible de 12 mg/24 heures et un placebo sous forme de timbres transdermiques pendant 38 semaines.

### **Critères d'évaluation**

Les critères d'évaluation avaient été définis au préalable dans le protocole de l'examen méthodique du CCEM. Parmi ces critères, le CCEM s'est penché sur les suivants :

#### MP au stade précoce

- Variation par rapport au départ du score des sous-échelles (parties II et III) UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) : évaluation de l'incapacité et de la déficience causées par la MP, la partie II mettant l'accent sur les activités de la vie quotidienne (13 items) et la partie III, sur l'examen moteur (14 items).
- Réponse au traitement : 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 de la période de traitement d'entretien à double insu.
- Qualité de vie liée à la santé selon l'échelle visuelle analogique (ÉVA) du questionnaire EQ-5D.
- Effets indésirables graves, ensemble des effets indésirables et retraits des essais en raison des effets indésirables.

#### MP au stade avancé

- Durée des périodes « off » (perte des effets optimaux du traitement) : réduction de la durée absolue des périodes « off » selon le journal sur la maladie de Parkinson tenu par les patients.
- Réponse au traitement : réduction d'au moins 30 % de la somme 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 à double insu.
- Qualité de vie liée à la santé selon l'ÉVA du questionnaire EQ-5D et le questionnaire PDQ-39 (Parkinson Disease Questionnaire 39).
- Sommeil nocturne évalué au moyen de l'échelle PDSS (Parkinson Disease Sleep Scale) au début de l'étude et à la fin de la période de traitement d'entretien ou au moment du retrait de l'étude.
- Effets indésirables graves, ensemble des effets indésirables et retraits des essais en raison des effets indésirables.

Les critères d'évaluation coprimaires des deux études sur la MPSP étaient la variation par rapport au départ du score des sous-échelles UPDRS (parties II et III) et la réponse au traitement. Les critères d'évaluation coprimaires des deux études sur la MPSA étaient la variation par rapport au départ de la durée absolue des périodes « off » et la réponse au traitement. La signification statistique n'a été déterminée que pour les critères d'évaluation coprimaires.

### Effacité

#### MP au stade précoce

- La rotigotine a été supérieure au placebo pour ce qui est de la variation par rapport au départ des scores des sous-échelles UPDRS, les différences moyennes entre les groupes ayant été de  $-5,28$  (intervalle de confiance [IC] de 95 % :  $-7,60$  à  $-2,96$ ) dans l'étude SP512 et de  $-4,49$  (IC de 95 % :  $-6,64$  à  $-2,35$ ) dans l'étude SP513.
- À la marge de non-infériorité de 2,9, la rotigotine n'a pas été non inférieure au ropinirole pour ce qui est de la variation par rapport au départ des scores des sous-échelles UPDRS. La différence moyenne entre la rotigotine et le ropinirole a été de 3,96 (IC de 95 % : 2,18 à 5,73) dans l'ensemble d'analyse intégral et de 5,54 (IC de 95 % : 3,37 à 7,71) dans l'ensemble conforme au protocole.
- Une plus forte proportion des patients traités par la rotigotine que de ceux recevant le placebo a répondu au traitement dans les études SP512 (48 % contre 19 %) et SP513 (52 % contre 30 %). La différence entre les groupes a été de 28,7 % (IC de 95 % : 18,0 à 39,4) dans l'étude SP512 et de 21,7 % (IC de 95 % : 11,1 à 32,4) dans l'étude SP513.
- À la marge de non-infériorité de  $-15$  %, la rotigotine n'a pas été non inférieure au ropinirole pour ce qui est de la réponse au traitement. La différence entre la rotigotine et le ropinirole a été de  $-16,6$  % ( $-25,7$  % à  $-7,6$  %) dans l'ensemble d'analyse intégral et de  $-20,0$  ( $-30,5$  % à  $-9,4$  %) dans l'ensemble conforme au protocole.
- La variation moyenne (écart type) par rapport au début de l'étude selon l'ÉVA du questionnaire EQ-5D a été comme suit :
  - rotigotine : 0,0 (12,2); et placebo :  $-1,2$  (15,0) dans l'étude SP512
  - rotigotine : 3,6 (15,76); ropinirole : 5,5 (16,12); et placebo :  $-0,8$  (17,40) dans l'étude SP513.

#### MP au stade avancé

- La rotigotine a été supérieure au placebo pour ce qui est de la variation par rapport au départ de la durée des périodes « off », les différences moyennes ayant été comme suit :
  - rotigotine 8 mg/24 heures contre placebo :  $-1,6$  heure (IC de 95 % :  $-2,3$  à  $-0,9$ ) dans l'étude SP515
  - rotigotine 8 mg/24 heures contre placebo :  $-1,8$  heure (IC de 95 % :  $-2,6$  à  $-1,0$ ) dans l'étude SP650
  - rotigotine 12 mg/24 heures contre placebo :  $-1,2$  heure (IC de 95 % :  $-2,0$  à  $-0,4$ ) dans l'étude SP650.
- La rotigotine a été non inférieure au pramipexole pour ce qui est de la variation par rapport au départ de la durée des périodes « off », la différence moyenne ayant été de 0,35 heure (IC de 95 % :  $-0,21$  à 0,92) dans l'ensemble d'analyse intégral et de 0,44 heure (IC de 95 % :  $-0,15$  à 1,03) dans l'ensemble conforme au protocole.
- Une plus forte proportion des patients traités par la rotigotine que de ceux recevant le placebo a répondu au traitement dans les études SP515 (60 % contre 35 %) et SP650 (57 % avec la rotigotine 8 mg/24 heures, 55 % avec la rotigotine 12 mg/24 heures et 34 % avec le placebo).  
Les différences entre les groupes ont été comme suit :
  - rotigotine contre placebo : 24,7 % (IC de 95 % : 13,2 à 36,3) dans l'étude SP515
  - rotigotine 8 mg/24 heures contre placebo : 22,2 % (IC de 95 % : 9,7 à 34,7) dans l'étude SP650

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

- rotigotine 12 mg/24 heures contre placebo : 20,6 % (IC de 95 % : 7,9 à 33,3) dans l'étude SP650.
- À la marge de non-infériorité de -15 %, la rotigotine n'a pas été non inférieure au pramipexole pour ce qui est de la réponse au traitement. La différence entre la rotigotine et le pramipexole a été de -7,3 % (IC de 95 % : -16,7 % à 2,1 %) dans l'ensemble d'analyse intégral et de -6,4 % (-16,4 % à 3,6 %) dans l'ensemble conforme au protocole.
- Les variations moyennes (écart type) par rapport au début de l'étude selon l'ÉVA du questionnaire EQ-5D ont été comme suit : rotigotine 8 mg/24 heures : 4,3 (15,62); rotigotine 12 mg/24 heures : 3,6 (20,43); et placebo : -1,2 (18,51) dans l'étude SP650.
- Les variations moyennes (écart type) du score du questionnaire PDQ-39 par rapport au départ ont été comme suit : rotigotine : -5,0 (9,07); pramipexole : -6,1 (9,45) et placebo : -2,1 (9,52) dans l'étude SP515.
- Le sommeil nocturne s'est amélioré dans les groupes traités par la rotigotine et le pramipexole, les variations moyennes (écart type) du score de l'échelle PDSS par rapport au départ ayant été de 4,4 (21,07) avec la rotigotine, de 4,8 (19,30) avec le pramipexole et de -2,9 (21,78) avec le placebo.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

#### MP au stade précoce

- La proportion des patients qui a présenté au moins un effet indésirable a été comme suit :
  - rotigotine : 90 %; et placebo : 89 % dans l'étude SP512
  - rotigotine : 85 %; ropinirole : 82 %; et placebo : 77 % dans l'étude SP513.
- La proportion des patients qui a présenté au moins un effet indésirable grave a été comme suit :
  - rotigotine : 7 %; et placebo : 4 % dans l'étude SP512
  - rotigotine : 13 %; ropinirole : 10 %; et placebo : 8 % dans l'étude SP513.
- La fréquence des retraits des études en raison des effets indésirables a été comme suit :
  - rotigotine : 14 %; et placebo : 6 % dans l'étude SP512
  - rotigotine : 17 %; ropinirole : 13 %; et placebo : 5 % dans l'étude SP513.

Les réactions au site d'application ont été la raison la plus courante de l'abandon du traitement par la rotigotine dans les études SP512 et SP513.

#### MP au stade avancé

- La proportion des patients qui a présenté au moins un effet indésirable a été comme suit :
  - rotigotine : 69 %; pramipexole : 69 %; et placebo : 66 % dans l'étude SP515
  - rotigotine 8 mg/24 heures : 93 %; rotigotine 12 mg/24 heures : 93 %; et placebo : 91 % dans l'étude SP650.
- La proportion des patients qui a présenté au moins un effet indésirable grave a été comme suit :
  - rotigotine : 9 %; pramipexole : 7 %; et placebo : 9 % dans l'étude SP515
  - rotigotine 8 mg/24 heures : 7 %; rotigotine 12 mg/24 heures : 10 %; et placebo : 8 % dans l'étude SP650.
- La fréquence des retraits des études en raison des effets indésirables a été comme suit :
  - rotigotine : 5 %; pramipexole : 7 %; et placebo : 5 % dans l'étude SP515
  - rotigotine 8 mg/24 heures : 7 %; rotigotine 12 mg/24 heures : 15 %; et placebo : 8 % dans l'étude SP650.

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – 19 février 2014; Réexamen du CCEM : 21 mai 2014

Avis de recommandation finale du CCEM – 28 mai 2014

© 2014 ACMTS

Page 5 sur 7

### **Coût et rentabilité**

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant le coût de la rotigotine à celui du pramipexole générique et du ropinirole générique, pour laquelle il a supposé, sur la foi des résultats d'une méta-analyse en réseau (MAR) qu'il avait commanditée, que l'efficacité clinique de ces trois agonistes dopaminergiques non ergoliniques était semblable contre la MPSP (en monothérapie) et contre la MPSA (en association au lévodopa). La MAR a montré que la rotigotine, le ropinirole et le pramipexole semblaient avoir une efficacité comparable tant contre la MPSP que contre la MPSA de 11 à 16 semaines et de 24 à 28 semaines après la fin de la période de réglage de la posologie. On ne sait pas si les résultats de la MAR peuvent être appliqués à une plus longue période ou à une population utilisant des doses différentes de celles utilisées au cours des essais cliniques. De plus, la MAR n'a pas comparé le profil d'innocuité de la rotigotine à celui du pramipexole et du ropinirole. L'hypothèse de base du fabricant a probablement sous-estimé les doses d'entretien moyennes prévues de rotigotine et le coût différentiel par rapport au pramipexole générique, surtout contre la MPSA.

Aux doses recommandées, le PCEM estime que la rotigotine (2 mg/24 heures à 8 mg/24 heures contre la MPSP : 3,54 \$ à 7,27 \$; et 4 mg/24 heures à 16 mg/24 heures contre la MPSA : 6,50 \$ à 14,54 \$) est plus coûteuse que le pramipexole générique (1,5 mg à 4,5 mg par jour : 0,79 \$ à 2,37 \$) et que le ropinirole générique (3 mg à 24 mg par jour : 0,85 \$ à 4,37 \$), ainsi que 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), l'entacapone (0,40 \$ à 3,21 \$ par jour) ou les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (1 \$ à 7 \$ par jour).

### **Autres sujets de discussion :**

Le CCEM a fait les observations ci-dessous.

- L'expert clinicien consulté par le PCEM a fait remarquer que la dose de ropinirole utilisée dans l'étude SP513 (24 mg/jour) est supérieure à la dose habituellement prescrite en pratique clinique courante aux patients atteints de la MPSP (10 mg/jour à 15 mg/jour), ce qui pourrait avoir introduit dans les résultats relatifs à l'efficacité un biais en faveur du ropinirole et dans ceux relatifs à l'innocuité un biais en faveur de la rotigotine.
- Le PCEM s'est penché sur la voie d'administration de la rotigotine et fait remarquer qu'il n'y avait pas assez de données pour confirmer l'avantage de la voie transdermique sur la voie orale en ce qui a trait à la fidélité au traitement et aux paramètres cliniques. Il a aussi souligné que les réactions au site d'application étaient les effets indésirables qui avaient le plus souvent entraîné l'abandon du traitement tant dans l'étude SP512 (5 %) que dans l'étude SP513 (8 %).

### **Lacunes de la recherche :**

Le CCEM a souligné que les données probantes étaient insuffisantes.

- La MP est un trouble chronique et l'efficacité à long terme de la rotigotine est douteuse.

### **Membres du CCEM**

D<sup>r</sup> Robert Peterson (président), D<sup>re</sup> Lindsay Nicolle (vice-présidente), D<sup>r</sup> Ahmed Bayoumi, D<sup>r</sup> Bruce Carleton, Mme Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D<sup>r</sup> John Hawboldt, D<sup>r</sup> Peter Jamieson, D<sup>r</sup> Kerry Mansell, D<sup>r</sup> Irvin Mayers, D<sup>re</sup> Yvonne Shevchuk, D<sup>r</sup> James Silvius et D<sup>r</sup> Adil Virani

**Absences :**

19 février 2014 : deux membres du CCEM n'ont pas été en mesure d'assister à la réunion

21 mai 2014 : aucune

**Conflits d'intérêts :**

19 février 2014 : aucun

21 mai 2014 : aucun

**À propos du présent document :**

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.