



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Novembre 2015

Médicament	rotigotine (Neupro)
Indication	Le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique. Neupro peut être utilisé en première intention en l'absence de lévodopa ou en appoint à la lévodopa.
Demande d'inscription	En appoint à la lévodopa dans le traitement de la maladie de Parkinson de stade avancé.
Fabricant	UCB Canada inc.

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

SOMMAIRE

Introduction

La maladie de Parkinson (MP) idiopathique est une affection neurodégénérative chronique caractérisée par une perte de neurones dopaminergiques avec dépigmentation de la substance noire (région du tronc cérébral). Il en résulte un déficit en dopamine, neurotransmetteur, dans le striatum, région du cerveau responsable de la coordination motrice. Les principaux traits cliniques de la maladie sont l'instabilité posturale, les tremblements, la rigidité et la bradykinésie qui désigne la lenteur généralisée des mouvements. La MP se manifeste également par d'autres signes et symptômes, notamment l'altération cognitive et la démence, le dysfonctionnement du système nerveux autonome (hypotension orthostatique, par exemple) et des troubles du sommeil nocturne. La rotigotine est un agoniste de la dopamine (AD) non ergolinique d'usage autorisé au Canada dans le traitement des signes et des symptômes de la MP idiopathique chez l'adulte, en monothérapie dans le traitement de la MP de stade précoce (MPSP) et en appoint à la lévodopa dans le traitement de la MP de stade avancé (MPSA)¹. Le médicament est aussi d'usage autorisé au Canada dans le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos (SJSR) d'intensité modérée ou grave¹.

La rotigotine est offerte en timbres transdermiques de 6 tailles (5 cm², 10 cm², 15 cm², 20 cm², 30 cm² et 40 cm²) correspondant aux 6 teneurs : 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg et 8 mg. La dose initiale recommandée dans le traitement de la MP est de 2 mg/24 h et la dose maximale recommandée dans le traitement de la MPSP est de 8 mg/24 h et, dans le traitement de la MPSA, de 16 mg/24 h. Pour obtenir une dose supérieure à 8 mg/24 h, l'on doit utiliser plus d'un timbre.

Indication à l'étude
Le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique. Neupro peut être utilisé en première intention en l'absence de lévodopa ou en appoint à la lévodopa.
Critère d'inscription demandé par le promoteur
Utilisation en appoint à la lévodopa dans le traitement de la maladie de Parkinson de stade avancé.

En février 2014, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) a examiné la rotigotine dans le traitement de la MP idiopathique, l'a réexaminée en mai 2014 et a recommandé en fin de compte de ne pas l'ajouter à la liste des médicaments assurés². Cette recommandation était motivée par le fait que l'avantage clinique de la rotigotine comparativement à d'autres AD non dérivés de l'ergot moins coûteux, ropinirole et pramipexole en comprimés à libération immédiate, était incertain. Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) de phase 3, l'un portant sur la MPSP (SP513), l'autre sur la MPSA (SP515), ne sont pas parvenus à démontrer systématiquement que la rotigotine était non inférieure au ropinirole (SP513)³ et au pramipexole (SP515)⁴. Dans l'essai clinique centré sur la MPSP, la rotigotine ne réussit pas à faire la preuve de sa non-infériorité au ropinirole dans l'amélioration du score des sous-échelles II (activités de la vie quotidienne) et III (fonctionnement moteur) de l'échelle Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) et sous l'angle du nombre de patients dont la somme des scores des sous-échelles diminue d'au moins 20 %⁴. Dans l'essai clinique axé sur la MPSA, la rotigotine se révèle non inférieure au pramipexole du point de vue de la réduction absolue de la durée des périodes « off », mais pas du point de vue du nombre de patients bénéficiant d'une diminution minimale de 30 %

des effets indésirables de la lévodopa, notamment des périodes « off » (68 %), de la dyskinésie (6 % à 14 %) et de la dystonie matinale (15 %). L'étude entend démontrer la supériorité de la rotigotine sur le placebo et sa non-infériorité par rapport au ropinirole dans l'analyse du principal résultat d'intérêt, le score total de la partie III de l'échelle UPDRS, en vertu d'une séquence hiérarchique. La sous-échelle UPDRS III est d'usage répandu; elle est utilisée par le clinicien pour évaluer divers aspects de la fonction motrice, dont la parole, le fonctionnement des membres, l'instabilité posturale et la démarche.

Les deux autres essais cliniques sont comparatifs avec placebo. L'étude de Nomoto 2014 (N = 174), qui se déroule au Japon également, est un essai clinique de phase 3 comptant 2 groupes d'intervention et durant de 12 à 14 semaines. Ses participants sont semblables à ceux de l'étude de Mizuno 2014, c'est-à-dire des patients atteints de la MPSA éprouvant des difficultés avec la lévodopa⁸. La rotigotine en traitement d'appoint est comparée au placebo sous l'angle de l'amélioration du même résultat d'intérêt principal, le score total de la partie III de l'échelle UPDRS. Le dernier essai clinique, SP889 (N = 336), est un essai de phase 3 comportant 2 groupes d'intervention et durant 12 semaines; les participants sont des personnes atteintes de la MP à divers stades dont les symptômes matinaux sont mal maîtrisés de l'avis du chercheur¹⁰. Bien que l'utilisation de la lévodopa ne soit pas un critère d'admissibilité à l'étude SP889, la majorité des participants sont atteints de la MPSA et près de 80 % d'entre eux sont traités par la lévodopa. L'étude se penche sur deux résultats principaux : le score total de la partie III de l'échelle UPDRS tôt le matin avant l'application du timbre transdermique et les troubles de sommeil nocturne mesurés selon la version modifiée de l'échelle Parkinson's Disease Sleep Score (PDSS-2).

Plusieurs limites ou aspects importants des essais cliniques sont dignes de mention. Les deux essais cliniques japonais ont recours, afin d'équilibrer les groupes en fonction d'un certain nombre de facteurs, à l'attribution dynamique pour les besoins de la répartition aléatoire, méthode qui pourrait compromettre la dissimulation de l'attribution des traitements, particulièrement dans l'étude de Mizuno 2014^{6,8}. L'étude SP889 stratifie la randomisation selon le centre et ne présente pas suffisamment d'information sur la génération de la séquence de randomisation informatisée pour évaluer le risque de biais. Les réactions au site d'application, d'incidence élevée, ont pu mettre la puce à l'oreille des participants et des chercheurs et faire tomber le mécanisme d'insu, particulièrement dans les études de Mizuno 2014⁶ et de Nomoto 2014⁸. Le recrutement s'est terminé prématurément dans l'étude SP889 en raison d'une modification de fabrication de la rotigotine, ce qui a réduit la puissance de l'essai, mais fait en sorte que la probabilité d'une erreur de type II est à un niveau acceptable¹⁰.

L'étude SP889 n'examine pas la question de l'interdépendance potentielle des principaux résultats d'intérêt. Les essais cliniques japonais^{6,8} comptent plus de femmes que d'hommes, et les doses de lévodopa sont plus basses que ce qui se voit en Amérique du Nord — des aspects qui peuvent restreindre la possibilité d'appliquer les résultats dans la pratique clinique au Canada. Pour ce qui est de l'étude de Mizuno 2014, on ne sait pas vraiment si la rotigotine et le ropinirole sont administrés à des doses équivalentes; la dose moyenne de rotigotine est plus élevée.

Efficacité

Pour ce qui est des paramètres d'efficacité présentés sous la forme de données continues, la différence de variation moyenne dans la période à l'étude entre les groupes d'intervention qui s'exprime par une valeur négative est un résultat favorable à la rotigotine. Les analyses principales des données continues déterminées au préalable débouchent sur la moyenne ajustée dans les études de Mizuno 2014⁶ et SP889¹⁰ et à la moyenne non ajustée dans l'étude de Nomoto 2014⁸. Pour ce qui est des paramètres

dichotomiques comme les patients qui répondent au traitement, la valeur positive indique qu'il y a plus de personnes qui répondent au traitement dans le groupe de la rotigotine que dans le groupe témoin.

En ce qui a trait à la comparaison entre la rotigotine et le ropinirole, l'étude de Mizuno 2014 démontre la non-infériorité de la rotigotine sous l'angle de la fonction motrice sur la foi du score total de la partie III de l'échelle UPDRS en vertu de la marge de non-infériorité de 2,5 points de la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 %, déterminée au préalable (voir le tableau 1). De l'avis du clinicien expert consulté dans le cadre de l'examen méthodique, la marge de non-infériorité semble raisonnable au vu de l'écart minimal d'importance clinique de 6,5 points. Selon une analyse de l'ensemble conforme au protocole, la différence moyenne ajustée entre les deux groupes quant à la variation du score dans la période à l'étude est de [REDACTED] (IC à 95 % de [REDACTED]). Comme la limite supérieure de l'IC à 95 % ne croise pas la valeur de la marge de non-infériorité (2,5), la rotigotine est non-inférieure au ropinirole. Une analyse de l'ensemble intégral avec imputation de données par report de la dernière observation concorde avec l'analyse de l'ensemble conforme au protocole. Bien que les patients dont le score total à la partie III de l'échelle UPDRS diminue de 20 % soient dans une proportion supérieure de 11 % (IC à 95 % de 2 % à 21 %) dans le groupe de la rotigotine par comparaison avec le groupe du ropinirole, cette baisse en pourcentage du score initial correspond à une différence d'environ 5 points, un écart inférieur à l'écart minimal d'importance clinique de 6,5 points. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux médicaments quant à la proportion de patients ayant répondu au traitement par une réduction de 30 % du score total de la partie III de l'échelle UPDRS, baisse qui dépasse l'écart minimal d'importance clinique. Le ropinirole réduit la période « off » de 0,5 heure de plus que ce que fait la rotigotine, mais la différence n'est pas statistiquement significative et elle est inférieure à la gamme des valeurs constituant l'écart minimal d'importance clinique selon les écrits (1,3 h à 1,9 h). Il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative entre les groupes sur le plan de la variation moyenne ajustée des troubles de sommeil dans la période à l'étude selon le score PDSS-2 : -0,7 point (IC à 95 % de -1,9 à 0,6). Comme l'écart minimal d'importance clinique à cette échelle n'est pas établi, il est difficile de préciser la pertinence clinique de ce constat.

Quant à la comparaison entre la rotigotine et le placebo, la première se révèle statistiquement supérieure au second pour ce qui est de l'amélioration du score total de la partie III de l'échelle UPDRS dans la période allant du début de l'étude au terme de la période d'entretien dans les essais cliniques axés sur le traitement de la MPSA^{6,8}. Dans l'étude de Mizuno 2014, à la fin de la période d'entretien, la différence moyenne ajustée entre les groupes est de -6,4 points (IC à 95 % de -8,7 à -4,1), un écart très proche de l'écart minimal d'importance clinique qui est de 6,5 points. Dans l'essai clinique de phase 2 de plus petite envergure, Nomoto 2014, la différence moyenne non ajustée entre les groupes est d'ampleur comparable : -5,7 points (IC à 95 % de -8,2 à -3,2), mais légèrement en deçà de l'écart minimal d'importance clinique. Dans l'étude de Mizuno 2014, la rotigotine réduit la période « off » dans une mesure statistiquement plus grande que ce que fait le placebo; la différence moyenne ajustée est de 1,1 heure, une valeur près de la limite inférieure de la fourchette d'écart minimaux d'importance clinique (1,3 h à 1,9 h). Dans l'étude de Nomoto 2014, la différence moyenne non ajustée de période « off » est d'ampleur semblable : 1,4 heure (IC à 95 % de -2,5 à -0,3). Dans les deux essais cliniques, les patients traités par la rotigotine sont plus nombreux que les patients prenant le placebo à bénéficier d'une diminution $\geq 30\%$ des périodes « off », mais la différence entre les groupes dans chacun des essais n'est pas statistiquement significative. Il y a une différence statistiquement significative entre la rotigotine et le placebo quant à la différence moyenne ajustée de score à l'échelle PDSS-2 dans l'étude Mizuno 2014 : -2,6 points (IC à 95 % de -4,1 à -1,1). Toutefois, la différence moyenne non ajustée sur le plan du score à l'échelle PDSS-2 [REDACTED] (IC à 95 % de [REDACTED]) [REDACTED]. En l'absence d'écart minimal d'importance clinique établi dans la littérature,

l'interprétation de ces constatations est difficile. En général, l'ampleur de l'effet thérapeutique comparativement au placebo concorde avec ce qui a été constaté dans l'examen initial des études SP515⁴ et SP650¹⁶ par le PCEM.

Aucun des deux essais cliniques centrés sur le traitement de la MPSA n'examine la qualité de vie liée à la santé selon l'évaluation des patients ni la satisfaction des patients et des aidants à l'égard du traitement. L'adhésion thérapeutique est excellente dans les deux essais, mais l'information à ce sujet n'est pas présentée de manière distincte pour chaque groupe d'intervention dans l'étude de Mizuno 2014. Dans l'étude de Nomoto 2014, le taux d'adhésion n'est pas inférieur à 85 % sauf en ce qui concerne trois patients fidèles au traitement durant moins de 14 jours — un du groupe de la rotigotine et deux du groupe du placebo. Les analyses font abstraction des données à leur sujet.

Dans l'étude SP889 à la population mixte, la rotigotine est statistiquement supérieure au placebo pour ce qui est de la diminution des symptômes moteurs matinaux (score total de la partie III de l'échelle UPDRS); la différence moyenne ajustée entre les groupes est de -3,6 points (IC à 95 % de -5,4 à -1,7). L'écart minimal d'importance clinique pour cette période précise (état « off » matinal) n'a pas été déterminé. L'essai a recours à une définition pratique de la période « off » (tôt le matin) et ne dit rien de la proportion de patients en état « off » à d'autres moments de la journée ni de la variation absolue des périodes « off ». Quant à l'autre résultat d'intérêt, les troubles de sommeil nocturne évalués selon l'échelle PDSS-2, il y a une différence moyenne ajustée statistiquement significative entre les deux groupes de -4,3 points (IC à 95 % de -6,1 à -2,5). Comme l'écart minimal d'importance clinique à cette échelle n'est pas établi, il est difficile de préciser la pertinence clinique de ce constat.

La qualité de vie selon ce qu'en pense le patient est évaluée à l'aide de la version abrégée (PDQ-8) du Parkinson's Disease Questionnaire; cet aspect est étudié exclusivement à titre de paramètre exploratoire. La différence moyenne ajustée de variation du score entre les groupes est de -5,7 points (IC à 95 % de -8,7 à -2,8). Dans cette version abrégée, la fourchette des écarts minimaux d'importance clinique pour ce qui est de la « légère » détérioration de la santé va de 5,8 à 7,4 points, mais l'on ne sait pas si cette fourchette s'applique telle quelle à l'amélioration de l'état de santé également. L'adhésion thérapeutique s'entend de la prise des médicaments dans une proportion allant de > 85 % à < 115 %; elle est évaluée par le décompte des médicaments retournés; 83 % du groupe de la rotigotine et 76 % du groupe du placebo sont jugés fidèles au traitement selon ce critère. La méthode d'évaluation de l'adhésion n'est peut-être pas la plus exacte, car les médicaments non retournés n'ont peut-être pas été utilisés.

L'examen méthodique initial du PCEM couvre un essai clinique de 23 semaines auprès de patients atteints de la MPSA, qui ne parvient pas à démontrer de manière systématique la non-infériorité de la rotigotine par rapport au pramipexole, autre AD non ergolinique. L'essai examine deux résultats principaux dans son évaluation de la non-infériorité afin de satisfaire les exigences réglementaires différentes de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Les analyses de ces paramètres s'inscrivent dans une démarche séquentielle. Dans cet essai clinique, la non-infériorité est établie sur la foi de la réduction absolue des périodes « off » (principal résultat d'intérêt pour la FDA), mais pas du point de vue de la proportion de patients bénéficiant d'une diminution minimale de 30 % des périodes « off » (principal résultat d'intérêt pour l'EMA). L'étude de Mizuno 2014 est la deuxième à mettre à l'épreuve la non-infériorité de la rotigotine dans le traitement d'appoint de la MPSA, et elle démontre cette non-infériorité par rapport à un autre comparateur, le ropinirole, en vertu d'un autre paramètre d'efficacité (score total de la partie III [fonction motrice] de l'échelle UPDRS).

Effets néfastes

Les incidents indésirables apparus au traitement sont de fréquence élevée en général dans les groupes d'intervention des trois études (voir les tableaux 1 et 2). Dans les études axées sur le traitement de la MPSA, la proportion de patients subissant un incident indésirable ou plus dans les groupes de la rotigotine, du ropinirole et du placebo est respectivement de 89 %, de 78 % et de 69 % dans l'étude de Mizuno 2014, et dans les groupes de la rotigotine et du placebo de l'étude de Nomoto 2014, de 94 % et de 89 %. Dans l'essai clinique SP889, cette proportion est respectivement de 72 % et de 62 % dans les groupes de la rotigotine et du placebo. Les abandons pour cause d'effets indésirables (6 % à 10 %) ou pour cause d'incidents indésirables graves (3 % à 7 %) sont du même ordre dans les divers groupes d'intervention des études.

Dans le seul essai clinique comparatif avec traitement de référence, la proportion de patients aux prises avec un incident indésirable à tout le moins est de 11 % plus élevée dans le groupe de la rotigotine que dans le groupe du ropinirole⁶. La rotigotine et le ropinirole sont semblables du point de vue des effets indésirables, sauf pour ce qui est des réactions au site d'application plus nombreuses avec la rotigotine, soit 58 % des patients traités par la rotigotine et 19 % des patients traités par le ropinirole. La dyskinésie est le lot de 16 % des patients traités par la rotigotine et de 14 % des patients traités par le ropinirole. La somnolence est rapportée par 7 % des patients traités par la rotigotine et 5 % des patients traités par le ropinirole. Pour ce qui est des vomissements (7 % dans chaque groupe) et des troubles perceptuels (10 % dans chaque groupe, principalement des hallucinations de tout genre), les deux groupes sont sur un pied d'égalité. Aucun décès ne survient dans ces deux groupes qui se ressemblent également sous l'angle de la fréquence des abandons pour cause d'effets indésirables (8 % dans chaque groupe) et des incidents indésirables graves non mortels (3 % à 4 %). L'endormissement soudain (accès de sommeil brusque) se produit à raison de 0,6 % dans chaque groupe (un patient). Quant au trouble obsessionnel compulsif, aucun cas n'est rapporté à titre d'incident indésirable. Toutefois, à l'entrevue de sélection au sujet du trouble de contrôle des impulsions, 4,2 % des patients répartis dans le groupe de la rotigotine et 6,6 % des patients répartis dans le groupe du ropinirole ont eu un résultat positif à la question principale, pas forcément suivie de réponses affirmatives aux sous-questions suivantes. Il n'y a pas de cas de valvulopathie. Trois patients du groupe de la rotigotine (1,8 %) et aucun patient du groupe du ropinirole (0 %) ont subi une syncope. [REDACTED]⁷. En raison de la taille de son échantillon, l'essai clinique n'avait pas la capacité voulue pour déceler des incidents rares.

Le portrait des incidents indésirables dans la comparaison entre la rotigotine et le placebo est semblable à celui brossé lors de l'examen initial; les réactions au site d'application sont les incidents indésirables les plus fréquents associés à la rotigotine, laquelle entraîne plus de dyskinésie, de nausée, de troubles perceptuels ou d'hallucinations, de vomissements et de somnolence que le placebo. Dans l'étude de Nomoto 2014, 66 % des patients du groupe de la rotigotine sont aux prises avec une réaction au site d'application comparativement à 25 % des patients du groupe du placebo. Dans l'étude SP889, ces proportions sont respectivement de 15 % et de 4 %. L'incidence plus faible de réactions au site d'application dans l'étude SP889 semble inhabituelle et pourrait s'expliquer par la dose de rotigotine plus basse que la moyenne ou la brève durée de traitement. Dans l'étude de Nomoto 2014, les incidents indésirables différents dans les groupes de la rotigotine et du placebo sont la constipation, les étourdissements posturaux et l'anorexie.

Les essais cliniques examinés sont relativement brefs (12 à 16 semaines), ils n'offrent pas d'information sur l'efficacité ou l'innocuité à long terme de la rotigotine. Cet aspect est particulièrement important au vu de l'évolution de la neuromodulation au fil de la maladie et de la pharmacothérapie.

Une métaanalyse en réseau parrainée par le fabricant combine des preuves directes et indirectes tirées d'ECR pour comparer des AD non ergoliniques dans le traitement d'appoint de la MPSA et dans la monothérapie de la MPSP. L'étude paraît sous la forme du résumé de l'information contenue dans le rapport d'étude à titre de supplément d'information dans l'examen méthodique initial du PCEM; elle a été publiée depuis. Le pramipexole, le ropinirole et la rotigotine comparés entre eux, leur effet estimatif est du même ordre, sans différence statistiquement significative ni dans la MPSP ni dans la MPSA. La métaanalyse en réseau n'examine pas les incidents indésirables. L'examen méthodique de Zhou et ses collaborateurs compare des AD non ergoliniques à action prolongée (pramipexole à action prolongée, ropinirole à action prolongée et rotigotine en timbres transdermiques) et le pramipexole et le ropinirole à libération standard des points de vue de l'efficacité, de la tolérabilité et de l'innocuité dans le traitement de la MPSP et de la MPSA. Cet examen couvre 8 ECR à double insu s'étirant jusqu'à 37 semaines, 4 portant sur le traitement de la MPSP et 4 sur le traitement de la MPSA. Les médicaments sont regroupés dans chacune des deux catégories et il n'y a pas d'information sur les doses. Les seuls essais cliniques sur la rotigotine sont ceux de Giladi sur la MPSP en 2007 (ropinirole à libération immédiate comme comparateur)³ et de Poewe sur la MPSA en 2007 (pramipexole à libération immédiate comme comparateur)⁴. Les AD à brève action et ceux à action prolongée sont comparables sous l'angle de la tolérabilité; il n'y a pas de différence statistiquement significative entre eux quant aux abandons en général, aux abandons pour cause d'effets indésirables, aux abandons pour cause d'inefficacité, aux incidents indésirables graves ou aux incidents indésirables courants. Ces données sont limitées, insuffisantes en fait pour évaluer les risques relatifs de la rotigotine comparativement aux autres AD non ergoliniques et tirer une conclusion à ce sujet, parce que l'examen méthodique regroupe la rotigotine avec les autres médicaments à action prolongée.

Les données issues d'ECR comparatifs sont rares. Aucun ECR comparatif n'évalue la place de la rotigotine dans le traitement en cas d'intolérance à un autre AD non ergolinique ou en cas de troubles digestifs (dysphagie ou gastroparésie, par exemple). La voie transdermique peut être vue comme une solution de rechange utile à la voie orale en cas de graves problèmes gastro-intestinaux (dysphagie ou gastroparésie, par exemple) — troubles fréquents dans la MPSA. Cependant, rien ne dit avec certitude que la rotigotine est aussi efficace que les préparations orales à action rapide de ropinirole ou de pramipexole, car les seuls essais cliniques les comparant sont des études de non-infériorité. Dans le traitement de la MPSA, il n'y a pas de données comparatives sur l'efficacité à long terme, l'essai clinique examiné ici ne dure que 16 semaines et celui qui fait l'objet de l'examen initial ne dure que 23 semaines. Par conséquent, l'on ne sait pas si la préparation à action prolongée se traduisant par une exposition continue au médicament est avantageuse en utilisation permanente dans la maîtrise des symptômes moteurs à long terme. En outre, les preuves, insuffisantes, ne permettent pas de conclure que la rotigotine est plus avantageuse que les AD non ergoliniques oraux d'action rapide dans la maîtrise des symptômes non moteurs, dont les troubles de sommeil, ou dans l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé. Il n'y a pas de données comparatives sur l'innocuité à long terme évaluant le risque relatif d'incidents graves, mais relativement rares comme l'arythmie ou la mort soudaine. Il n'y a pas non plus de données comparatives sur l'efficacité à long terme.

En raison des différences tenant à la dose recommandée, aux médicaments concomitants et aux caractéristiques de la maladie, les constatations du présent examen méthodique ne peuvent s'appliquer à l'utilisation de la rotigotine en monothérapie dans le traitement de la MPSP. Ainsi, l'examen méthodique n'offre pas d'autres preuves comparatives à l'appui de la rotigotine dans le traitement de la MPSP.

Complément d'information sur les effets néfastes

Dans des études de prolongation en mode ouvert

¹⁷⁻¹⁹. La nature non comparative des données et la population triée sur le volet (la majorité ayant déjà utilisé un AD non ergolinique et le tolérant) sont des aspects qui compliquent l'interprétation de ces données. Les réactions au site d'application, la dyskinésie, la somnolence, les hallucinations et le délire, les nausées, les chutes, les étourdissements et le fait de se sentir anormal (dans une étude) figurent parmi les incidents indésirables les plus fréquents. La proportion de patients aux prises avec un incident indésirable grave va de 6 % à 19 %, et de 13 % à 19 % des participants cessent prématurément le traitement en raison d'effets indésirables. Trois patients (0,9 % de la population à l'étude) de la plus vaste étude (N = 321 patients atteints de la MPSA) présentent une hémorragie sur ulcère gastrique, incident indésirable grave; l'étude se déroule au Japon, pays où l'incidence d'ulcères gastriques est plus élevée que dans les pays occidentaux²⁰. Dans les trois phases de prolongation en mode ouvert, la fréquence de l'endormissement soudain varie de 0,8 % à 3,6 %, celle de la syncope de 0 % à 1,2 % (deux études), celle du trouble de contrôle des impulsions de 0,8 % à 1,2 % et celle de l'arythmie de 0 % à 0,3 % (deux études). Aucun cas de valvulopathie n'a été rapporté au cours de ces études de prolongation.

L'on dénombre une mort soudaine dans chacune des études de prolongation en mode ouvert (incidence allant de 0,3 % à 1,9 %). Deux des patients étaient atteints d'une maladie cardiovasculaire, d'où l'incertitude quant au lien entre la mort soudaine et la rotigotine, surtout que l'autopsie ne dit rien de quelque autre incident cardiovasculaire aigu. L'un des décès n'a rien à voir avec la rotigotine apparemment, un décès est relié à la rotigotine selon l'évaluation et il a été impossible d'établir la relation entre la rotigotine et l'autre décès en l'absence de traduction du rapport d'étude clinique.

Le seul autre supplément d'information sur la rotigotine dans le traitement de la MPSP provient d'une analyse rétrospective agrégative de l'incidence de la dyskinésie dans deux études de prolongation en mode ouvert s'étendant sur une période maximale de six ans. Dans la population regroupée (N = 596), 19 % ont présenté de la dyskinésie²¹. Parmi les patients non traités par la lévodopa (N = 173), environ 15 % ont présenté de la dyskinésie, qui fait son apparition 2,5 ans plus tôt en médiane que chez les patients traités par la lévodopa. L'on ne sait pas si ces patients sont prédisposés à la dyskinésie en raison de certains traits cliniques qui les distinguent des autres patients. On rapporte également de la dyskinésie sous traitement par le pramipexole ou le ropinirole en l'absence de lévodopa^{22,23}. Cette étude exclusivement de nature exploratoire n'offre pas de données comparatives qui permettraient de déterminer si un AD en particulier produit moins de dyskinésie.

Complément d'information sur l'efficacité

Dans la phase non comparative en mode ouvert à un seul groupe des études de Mizuno 2014 et SP889, l'amélioration observée sur le plan de l'efficacité diminue légèrement au fil de l'année, mais les chercheurs ne procèdent pas à une analyse statistique de cette constatation. Il est impossible de savoir si cela est dû à l'évolution de la maladie ou à une tolérance à l'effet du médicament; donc, on ne peut en tirer de conclusion définitive.

Place de la rotigotine dans le traitement¹

¹Selon l'opinion du clinicien expert consulté dans le cadre de l'examen méthodique.

La dysphagie est l'un des nombreux problèmes auxquels sont confrontés les personnes atteintes de la MP de stade avancé et leurs aidants. Outre ses répercussions sur l'alimentation et le risque accru de pneumonie d'aspiration qui lui est associée, la dysphagie peut compliquer l'administration d'antiparkinsoniens par la voie orale, voire l'entraver. À l'heure actuelle, les seuls antiparkinsoniens d'usage autorisé au Canada sont des médicaments qui s'administrent par la voie orale. Le médicament qui s'administrerait par une autre voie pourrait certes être utile dans le traitement de la MPSA.

Les preuves tirées de l'essai clinique faisant l'objet du présent examen indiquent que la rotigotine transdermique est non inférieure au ropinirole sur le plan de l'efficacité dans le traitement de la MPSA. Dans l'examen méthodique initial, un essai clinique axé sur le traitement de la MPSP ne parvient pas à démontrer l'efficacité non inférieure de la rotigotine par rapport au ropinirole; un essai clinique portant sur la MPSA illustre, mais pas de façon systématique, la non-infériorité de la rotigotine par rapport au pramipexole. La rotigotine pourrait être une solution de rechange au ropinirole ou au pramipexole dans le traitement de la MPSA, mais pas dans le traitement de la MPSP. La rotigotine transdermique pourrait s'avérer utile chez les patients qui ne peuvent avaler de comprimés en raison d'un dysfonctionnement oropharyngé; l'application sur la peau une fois par jour pourrait remplacer le ropinirole en administration orale trois fois par jour, ou le pramipexole, pour ces patients. Il serait aisé de repérer ces patients aux consultations de suivi en leur demandant, à eux ou à leurs aidants, s'ils éprouvent de la difficulté à avaler des médicaments. Il ne serait pas nécessaire d'effectuer d'analyses, d'exams d'imagerie ou d'autres tests.

Conclusion

Selon deux ECR à double insu menés auprès de personnes atteintes de la MPSA, la rotigotine en traitement d'appoint se traduit par une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la fonction motrice (partie III de l'échelle UPDRS) et des périodes « off » comparativement au placebo. Un autre ECR à double insu, dont les participants sont atteints de la MP à divers stades d'évolution, quoique la forme avancée prédomine, démontre que la rotigotine amène une amélioration statistiquement significative de la fonction motrice matinale (partie III de l'échelle UPDRS) et du sommeil nocturne comparativement au placebo. Le portrait des incidents indésirables associés au médicament comparativement au placebo est semblable à celui observé dans d'autres études.

D'après un ECR, la rotigotine est non inférieure au ropinirole dans le traitement d'appoint s'agissant d'améliorer la fonction motrice (partie III de l'échelle UPDRS) de personnes atteintes de la MPSA. Dans cette comparaison, la proportion de patients aux prises avec un incident indésirable à tout le moins est plus élevée avec la rotigotine qu'avec l'autre médicament. Cette tendance s'explique probablement par la haute fréquence des réactions au site d'application, que ne peut causer le ropinirole, médicament qui s'administre par la voie orale. Les deux groupes sont comparables des points de vue des abandons pour cause d'effets indésirables et des incidents indésirables graves. Il ne semble pas y avoir de différences notables entre la rotigotine et le ropinirole quant aux incidents indésirables comme les arythmies, le comportement impulsif ou asocial, l'endormissement soudain, la syncope et la valvulopathie dont l'incidence est d'ailleurs faible, mais l'essai clinique n'est pas conçu pour déceler des différences sur ce plan. Les trois essais cliniques voient leur capacité de détecter des événements rares limitée par la taille de leur échantillon.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PORTANT SUR LA MALADIE DE PARKINSON DE STADE AVANCÉ

Résultat d'intérêt	Mizuno 2014 (16 semaines)			Nomoto 2014 (12 semaines)	
	Rotigotine N = 164	Ropinirole N = 166	Placébo N = 85	Rotigotine N = 86	Placébo N = 86
Variation moyenne du score total de la partie III (état « on ») de l'échelle UPDRS du début de l'étude au terme de la période d'entretien					
Moyenne initiale (ÉT)	25,8 (10,6)	25,8 (11,0)	25,6 (10,4)	28,1 (12,2)	26,2 (10,4)
Variation moyenne dans la période à l'étude (ÉT)	████████	████████	████████	-10,1 (9,0)	-4,4 (7,4)
Différence entre rotigotine et placébo (IC à 95 %)	████████			-5,7 points (-8,2 à -3,2)	
Différence entre rotigotine et ropinirole (IC à 95 %)	████████			s.o.	
Variation moyenne MC dans la période à l'étude (ET)	-10,9 (0,6)	-9,5 (0,6)	-4,5 (0,9)	PI	PI
Différence de moyenne ajustée entre rotigotine et placébo (IC à 95 %)	-6,4 points (-8,6 à -4,2)			████████	
Différence de moyenne ajustée entre rotigotine et ropinirole ^a (IC à 95 %)	-1,4 point ^a (-3,2 à 0,4)			s.o.	
Variation moyenne du score total de la partie III (état « on ») de l'échelle UPDRS du début de l'étude au terme de la période d'entretien, analyse de l'ensemble conforme au protocole					
Variation moyenne MC dans la période à l'étude (ET)	████████	████████	████████	s.o.	s.o.
Différence de moyenne ajustée entre rotigotine et placébo (IC à 95 %)	████████			s.o.	
Différence de moyenne ajustée entre rotigotine et ropinirole ^a (IC à 95 %)	████████			s.o.	
Patients dont le score de la partie III (état « on ») de l'échelle UPDRS diminue ≥ 20 %					
Taux de réponse, n (%)	132 (80,5)	114 (69,1)	47 (56,6)	(73,3)	(43,0)
Différence entre rotigotine et placébo (IC à 95 %)	23,9 % (11,6 à 36,1)			30,2 % (16,2 à 44,3)	
Différence entre rotigotine et ropinirole (IC à 95 %)	11,4 % (2,1 à 20,7)			s.o.	
Variation moyenne de la durée absolue (heures/jour) de l'état « off » du début de l'étude au terme de la période d'entretien					
Moyenne initiale (ÉT)	4,5 (3,4)	5,0 (3,6)	4,9 (3,0)	6,6 (3,5)	6,0 (3,4)
	n = 111	n = 113	n = 57	n = 54	n = 56
Variation moyenne (ÉT)	████████	████████	████████	-2,1 (3,1)	-0,7 (2,8)
Différence entre rotigotine et placébo (IC à 95 %)	████████			-1,4 heure (-2,5 à -0,3)	

SOMMAIRE DU PCEM SUR NEUPRO

Résultat d'intérêt	Mizuno 2014 (16 semaines)			Nomoto 2014 (12 semaines)	
	Rotigotine N = 164	Ropinirole N = 166	Placébo N = 85	Rotigotine N = 86	Placébo N = 86
Différence entre rotigotine et ropinirole (IC à 95 %)	██████████			s.o.	
Variation moyenne MC dans la période à l'étude (ET)	-1,4 (0,2) n = 110	-1,9 (0,2) n = 113	-0,4 (0,3) n = 57	PI	PI
Différence de moyenne ajustée entre rotigotine et placébo (IC à 95 %)	-1,1 heure (-1,9 à -0,3)			PI	
Différence de moyenne ajustée entre rotigotine et ropinirole ^a (IC à 95 %)	0,5 heure (-0,2 à 1,2)			s.o.	
Patients pour qui la durée de l'état « off » diminue ≥ 30 %					
Patients qui répondent, n (%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Différence entre rotigotine et placébo (IC à 95 %)	██████████			██████████	
Différence entre rotigotine et ropinirole (IC à 95 %)	██████████			s.o.	
Sommeil nocturne — variation moyenne du score total PDSS-2 du début de l'étude au terme de la phase d'entretien					
Moyenne initiale (ÉT)	12,3 (8,9) n = 162	14,3 (9,2) n = 165	15,0 (9,2) n = 81	PI	PI
Variation moyenne (ÉT)	██████████	██████████	██████████	PI	PI
Différence entre rotigotine et placébo (IC à 95 %)	██████████				
Différence entre rotigotine et ropinirole (IC à 95 %)	██████████			s.o.	
Variation moyenne MC dans la période à l'étude (ET)	-3,7 (PI)	-3,0 (PI)	-1,1 (PI)	PI	PI
Différence de moyenne ajustée entre rotigotine et placébo (IC à 95 %)	-2,6 points (-4,1 à -1,1)			PI	
Différence de moyenne ajustée entre rotigotine et ropinirole (IC à 95 %)	-0,7 point (-1,9 à 0,6)			s.o.	
Incidents indésirables					
n (%)	149 (88,7)	130 (77,8)	59 (69,4)	82 (94,3)	77 (88,5)
Incidents indésirables graves					
n (%)	7 (4,2)	5 (3,0)	6 (7,1)	3 (3,5)	3 (3,5)
Abandons pour cause d'effets indésirables					
n (%)	13 (7,7)	13 (7,8)	8 (9,4)	9 (10,3)	7 (8,1)
Effets néfastes notables					

SOMMAIRE DU PCEM SUR NEUPRO

Résultat d'intérêt	Mizuno 2014 (16 semaines)			Nomoto 2014 (12 semaines)	
	Rotigotine N = 164	Ropinirole N = 166	Placébo N = 85	Rotigotine N = 86	Placébo N = 86
Endormissement soudain, n (%)	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0	0
Syncope, n (%)	■	■	■	■	■
TCl – II clinique, n (%)	■	■	■	■	■
TCl – détecté à mMIDI ^b , n (%)	■	11 (6,6)	3 (3,5)	PI	PI
Valvulopathie, n (%)	■	■	■	■	■
Arythmie, n (%)	■ ^c	■ ^c	■	■	■

ET = erreur type; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; MC = par les moindres carrés; mMIDI = version modifiée de Minnesota Impulsive Disorder Interview; PDSS = Parkinson's Disease Sleep Scale; PI = pas indiqué; s.o. = sans objet; TCl = trouble de contrôle des impulsions.

^aTest de non-infériorité où la marge de non-infériorité établie au préalable est de 2,5 points.

^bLes patients ont un résultat positif à l'entrevue mMIDI, résultat qui désigne une réponse affirmative à la question principale sans égard à la nature de la réponse aux sous-questions suivantes.

^cPour la rotigotine, ce sont ■ et ■ avec ■; parmi ceux-ci, ■ sont aux prises avec ■; pour le ropinirole, ■ ont eu ■.

Note : Les moyennes ajustées pour ce qui est de l'étude Mizuno 2014 proviennent d'une analyse de la covariance où la valeur initiale est la covariable⁶. Pour ce qui est des paramètres d'efficacité, analyse de l'ensemble intégral avec imputation de données selon la dernière observation reportée. ■

24

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE À LA POPULATION MIXTE (MALADIE DE PARKINSON DE STADE PRÉCOCE ET DE STADE AVANCÉ)

SP889 (12 semaines)		
Résultat d'intérêt	Placébo N = 89	Rotigotine N = 178
Variation moyenne du score de la partie III de l'échelle UPDRS (évaluation tôt le matin) dans la période à l'étude		
Moyenne initiale (ÉT)	31,8 (13,6)	29,7 (12,4)
Variation moyenne (ÉT)	-3,9 (7,3)	-7,0 (7,6)
Différence de moyenne ajustée entre rotigotine et placébo ^a (IC à 95 %)	-3,6 points (-5,4 à -1,7)	
Sommeil nocturne — variation moyenne du score total PDSS-2 du début de l'étude au terme de la phase d'entretien		
Moyenne initiale (ÉT)	20,3 (10,2)	19,3 (9,2)
Variation moyenne (ÉT)	-1,9 (8,2)	-5,9 (7,6)
Différence de moyenne ajustée entre rotigotine et placébo ^a (IC à 95 %)	-4,3 points (-6,1 à -2,5)	
Variation moyenne du score de la partie II de l'échelle UPDRS (évaluation tôt le matin) dans la période à l'étude		
Moyenne initiale (ÉT)	13,5 (6,3)	12,7 (5,6)
Variation moyenne (ÉT)	-1,5 (3,5)	-2,8 (3,6)
Différence de moyenne ajustée entre rotigotine et placébo ^a (IC à 95 %)	-1,5 point ^a (-2,3 à -0,7)	
Qualité de vie — Variation moyenne du score PDQ-8 du début de l'étude au terme de la phase d'entretien		
Moyenne initiale (ÉT)	31,1 (17,0)	30,8 (18,2)
Variation moyenne (ÉT)	-2,3 (13,8)	-7,4 (11,9)
Différence de moyenne ajustée entre rotigotine et placébo ^a (IC à 95 %)	-5,7 points ^b (-8,7 à -2,8)	
Observance thérapeutique		
n (%) de patients fidèles (≥ 85 % et < 115 %)	73 (76,0)	158 (82,7)
Incidents indésirables		
n (%)	54 (56,3)	137 (71,7)
Incidents indésirables graves		
n (%)	5 (5,2)	10 (5,2) ^c
Abandons pour cause d'effets indésirables		
n (%)	6 (6,3)	12 (6,3)
Effets néfastes notables		
Endormissement soudain, n (%)	0	2 (1,1)

SOMMAIRE DU PCEM SUR NEUPRO

SP889 (12 semaines)		
Résultat d'intérêt	Placébo N = 89	Rotigotine N = 178
Syncope, n (%)	0	■ ^d
TCl – II clinique, n (%)	0	0
TCl – détecté à mMIDI, n (%)	8 (4,2) ^e	2 (2,1)
Valvulopathie, n (%)	■	■
Arythmie, n (%)	■	■

ET = erreur type; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; MC = par les moindres carrés; mMIDI = version modifiée de Minnesota Impulsive Disorder Interview; PDQ-8 = Parkinson's Disease Questionnaire; PDSS = Parkinson's Disease Sleep Scale; PI = pas indiqué; s.o. = sans objet; TCl = trouble de contrôle des impulsions; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale;

^aLes moyennes ajustées par les moindres carrés proviennent de l'analyse de la covariance où le traitement et la région sont des facteurs et la valeur initiale une covariable.

^bLa différence est considérée comme étant exploratoire.

^cY compris deux décès.

^dUn autre cas de syncope vasovagal a été rapporté de manière distincte dans le groupe de la rotigotine; l'on ne sait pas si cet incident a été pris en compte déjà dans la catégorie des syncopes.

^eUn patient a un résultat positif à l'entrevue psychiatrique structurée et sept ont un résultat positif à au moins un module de l'entrevue mMIDI.

Note : La partie III de l'échelle UPDRS et l'échelle PDSS-2 font l'objet de l'analyse de l'ensemble intégral avec imputation de données par report de la dernière observation; analyse de l'ensemble intégral (cas observés) rapportée pour ce qui est de la partie II de l'échelle UPDRS (placébo : n = 78; rotigotine : n = 163) et du questionnaire PDQ-8 (placébo : n = 78; rotigotine : n = 161).