

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

LÉVODOPA/CARBIDOPA (DUODOPA)

(CORPORATION ABBVIE)

Indication : le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé (MPSA) répondant à la lévodopa

- qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices graves et invalidantes ainsi que des épisodes d'hyperkinésie ou de dyskinésie, malgré un traitement optimisé par les associations d'antiparkinsoniens disponibles
- et pour qui les bienfaits de ce traitement pourraient l'emporter sur les risques associés à la mise en place et à l'utilisation prolongée d'une sonde jéjunale par gastrostomie endoscopique percutanée (sonde GEP-J) requise pour l'administration du médicament.

Gamme de services : Programme commun d'évaluation des médicaments

Version : Finale

Date de publication : Septembre 2018

Longueur du rapport : 20 pages

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 mentionnés.

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.

Médicament	Lévodopa/carbidopa (Duodopa)
Indication	<p>Le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé (MPSA) répondant à la lévodopa</p> <ul style="list-style-type: none"> • qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices et des épisodes d'hyperkinésie ou de dyskinésie, malgré une pharmacothérapie orale optimisée, • et pour qui les bienfaits de ce traitement pourraient l'emporter sur les risques associés à la mise en place et à l'utilisation prolongée d'une sonde jéjunale par gastrostomie endoscopique percutanée (sonde GEP-J) requise pour l'administration du médicament
Demande de remboursement	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	100 ml de gel contenant 2 000 mg de lévodopa et 500 mg de carbidopa (monohydratée)
Date de l'avis de conformité	1 ^{er} mars 2007
Fabricant	Corporation AbbVie

Sommaire

Introduction

La maladie de Parkinson (MP) vient au deuxième rang des maladies neurodégénératives les plus fréquentes, après la maladie d'Alzheimer¹. La MP se caractérise notamment par un tremblement de repos, de la rigidité, de la bradykinésie et de l'instabilité posturale menant à la perte de contrôle des mouvements volontaires²⁻⁴. La cause sous-jacente des symptômes moteurs réside dans la combinaison d'une dégénérescence chronique des neurones dopaminergiques dans la région nigrostriée de l'encéphale et d'une déplétion de dopamine⁴. De plus, la perte progressive des neurones dopaminergiques entraîne l'incapacité de stocker de la dopamine dans l'encéphale⁴ et d'en réguler la fonction. Par conséquent, à mesure que la MP progresse, les atteintes aux fonctions motrices s'accroissent et peuvent entraîner une incapacité invalidante. La MP est aussi associée à des symptômes autres que moteurs, comme des symptômes neuropsychiatriques ou gastro-intestinaux (GI), des troubles du sommeil, des troubles urinaires, de la douleur et des troubles du contrôle des impulsions^{5,6}.

Un certain nombre de médicaments antiparkinsoniens dopaminergiques sont commercialisés à l'échelle nationale et internationale. La lévodopa, un précurseur de la dopamine, est le traitement de première intention en raison de son efficacité à réduire au minimum les symptômes moteurs — dont les tremblements, la rigidité et la bradykinésie — en palliant la déficience de dopamine dans la région nigrostriée de l'encéphale⁷. Les lignes directrices canadiennes sur la maladie de Parkinson recommandent la lévodopa orale combinée avec l'un des médicaments suivants, en fonction du stade de la maladie et de la tolérabilité : en combinaison fixe avec un inhibiteur de la dopa-décarboxylase (la carbidopa ou le bensérazide), un inhibiteur de la monoamine-oxydase de type B (MAO-B) (la sélégiline et la rasagiline) ou un anticholinergique (le trihexyphénydyle et la procyclidine); ou bien, en combinaison fixe avec la carbidopa et l'entacapone, un inhibiteur de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT)⁷. Ces médicaments complémentaires empêchent la lévodopa d'être métabolisée rapidement en dopamine, dont la courte demi-vie plasmatique (1,5 heure) améliore la biodisponibilité de la lévodopa et diminue les effets secondaires périphériques associés au traitement avec la lévodopa, comme les nausées et les vomissements. Les effets secondaires précoces les plus courants associés à la lévodopa sont, entre autres, les nausées, la somnolence, des étourdissements et des maux de tête. L'administration à long terme peut entraîner de la confusion, des hallucinations, des crises de délire, de l'agitation, une psychose et de l'hypotension orthostatique, en particulier chez les patients plus âgés⁸.

Duodopa est un gel intestinal de lévodopa/carbidopa (GILC) que l'on administre par perfusion directement dans la partie proximale de l'intestin grêle au moyen d'une sonde jéjunale mise en place par gastrostomie endoscopique percutanée (sonde GEP-J). En assurant une concentration plasmatique de lévodopa relativement stable, il permet d'atténuer les effets qu'ont sur le taux d'absorption les doses intermittentes de lévodopa/carbidopa administrée par voie orale (LCO) et l'imprévisibilité de la vitesse de vidange gastrique irrégulière associée à la MP⁹. Le GILC est indiqué par Santé Canada chez les patients atteints de la MPSA répondant à la lévodopa, mais qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices graves et invalidantes ni des épisodes d'hyperkinésie et de dyskinésie, et ce, malgré un traitement optimisé par les associations d'antiparkinsoniens disponibles, et pour qui les bienfaits de ce traitement pourraient l'emporter sur les risques associés à l'insertion et à l'usage à long terme d'une sonde GEP-J requise pour l'administration du médicament⁹.

En 2009, un premier examen effectué par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS relativement à l'utilisation du GILC dans le traitement de la MP amenait le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) de l'ACMTS à recommander de ne pas inscrire le GILC dans la liste des médicaments assurés pour les raisons suivantes :

- Le fabricant estimait qu'avec Duodopa, le coût différentiel par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) variait de [REDACTED] à [REDACTED] par rapport à la pharmacothérapie orale classique. Le fabricant avait alors demandé que certains résultats spécifiques de l'évaluation économique demeurent confidentiels en vertu des lignes directrices du PCEM sur la confidentialité. Par ailleurs, d'autres estimations des coûts par AVAQ avaient été publiées pour Duodopa et se chiffraient à environ un million de dollars.
- La qualité de deux essais examinés par le CCCEM était limitée en raison de leur structure ouverte, du nombre élevé de patients ayant interrompu le traitement dans des échantillons de petite taille, et du fait que les populations de patients n'étaient pas représentatives de celles vraiment susceptibles d'utiliser Duodopa. Par conséquent, étant donné les préoccupations soulevées par la qualité des essais, la pertinence des résultats s'avérait limitée.

L'examen actuel du PCEM a été entrepris par suite d'une demande provenant des régimes d'assurance médicaments adhérant au processus d'examen du PCEM qui souhaitent que l'utilisation de Duodopa dans le traitement de la MP soit révisée à la lumière des nouvelles données disponibles. Par conséquent, l'examen actuel tient compte des données cliniques rendues publiques depuis l'examen du PCEM de 2009, dans le cadre d'une revue systématique visant à évaluer l'efficacité et les effets néfastes du GILC dans le traitement de patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé (MPSA) répondant à la lévodopa, mais qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices graves et invalidantes ni des épisodes d'hyperkinésie ou de dyskinésie, et ce, malgré un traitement optimisé par les associations d'antiparkinsoniens disponibles, et pour qui les bienfaits de ce traitement pourraient l'emporter sur les risques associés à la mise en place et à l'utilisation prolongée d'une sonde jéjunale par gastrostomie endoscopique percutanée (sonde GEP-J) requise pour l'administration du médicament.

Résultats et interprétation

Études retenues

Les données cliniques publiées depuis l'examen initial effectué par le PCEM sur Duodopa dans le traitement de la MP proviennent de 20 essais.

Essai clinique comparatif randomisé à double insu

L'étude 001/002 (N = 71) est un essai clinique de supériorité, randomisé, de phase III, multinational, multicentrique, à double insu et à double placebo, comparatif avec traitement de référence, dont les patients proviennent de l'Amérique du Nord (à l'exclusion du Canada). L'objectif de l'étude consiste à évaluer l'efficacité et l'innocuité du GILC dans le traitement de patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé (MPSA) répondant à la lévodopa, mais qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices graves et invalidantes ni des épisodes d'hyperkinésie ou de dyskinésie, et ce, malgré un traitement optimisé par les associations d'antiparkinsoniens disponibles, et pour qui les bienfaits de ce traitement pourraient l'emporter sur les risques associés à la mise en place et à l'utilisation prolongée d'une sonde jéjunale par gastrostomie endoscopique percutanée (sonde GEP-J) requise pour l'administration du médicament. Les patients ont été répartis au hasard dans deux groupes selon un rapport de 1:1. Dans un groupe, ils reçoivent du GILC à une dose adaptée de manière optimale (20 mg/ml de lévodopa et 5 mg/ml de carbidopa monohydratée) et un placebo de capsules de LCO à libération immédiate (LI) et, dans l'autre groupe, des capsules de LCO-LI (100 mg/25 mg) à une dose adaptée de manière optimale et un placebo de GILC. Le principal critère d'évaluation en matière d'efficacité correspond à la variation notée entre le début de l'essai et la visite finale (semaine 12) du nombre moyen d'heures « off » normalisé pour une journée comportant 16 heures d'éveil, en référence aux données du journal de la maladie de Parkinson (PDHD pour *Parkinson's disease home diary*) durant les trois jours précédant la visite. Le critère secondaire principal préétabli correspond à la variation notée entre le début de l'essai et la visite finale (semaine 12) du nombre moyen d'heures « on » normalisé (journée de 16 heures d'éveil) sans dyskinésie incommode (définie comme étant l'ensemble des périodes « on » sans dyskinésie et des périodes « on » avec dyskinésie non incommode). D'autres mesures de critères d'évaluation secondaires ont été réalisées, notamment celles de la variation du score indiciel synthèse obtenu au questionnaire de la maladie de Parkinson en 39 points (PDQ-39), du score obtenu à l'échelle d'impression clinique globale - amélioration (CGI-I), à l'échelle d'évaluation unifiée pour la maladie de Parkinson (EEUMP ou UPDRS, pour *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), partie II (activités de la vie

quotidienne [AVQ]) et partie III (fonctions motrices), du score Zarit Burden Interview (ZBI) et du score indiciel synthèse obtenu au questionnaire EuroQol à cinq dimensions, niveau 3 (EQ-5D-3L).

Malgré certaines limites sur le plan méthodologique, l'étude 001/002 ne comporte aucune limite importante. Celles relevées portent notamment sur des différences dans le degré de sévérité de la maladie entre les groupes de traitement au début de l'étude; la possibilité que l'essai ne soit pas tout à fait à l'aveugle en raison de la non-observance du traitement par les capsules de LCO-LI comme traitement de référence dans le groupe comparateur; le manque d'information sur l'adéquation du rapport fourni par le soignant en tant qu'intermédiaire témoignant des périodes « off » du patient.

Étude non comparative, à structure ouverte (l'étude 004)

L'étude 004 (N = 354) est une étude sur l'innocuité à long terme, ouverte, multicentrique, multinationale et non comparative. Les patients en faisant partie proviennent de l'Amérique du Nord (incluant le Canada) et de l'Europe de l'Ouest et n'ont pas été traités auparavant par le GILC dans l'étude 001/002. L'objectif de l'étude consiste à évaluer l'innocuité du GILC dans le traitement de patients atteints de la MPSA répondant à la lévodopa, et ce, sur une période de 54 semaines. Le GILC se présente sous forme de solution aqueuse contenant 20 mg/ml de lévodopa et 5 mg/ml de carbidopa monohydratée dans des cassettes de 100 ml. Il est administré le matin en bolus, puis en perfusion à taux constant durant tout le reste de la période d'éveil du patient (environ 16 heures). Des doses de secours peuvent être administrées durant la journée, lorsque cliniquement indiqué. L'objectif principal consiste à évaluer l'innocuité à long terme du GILC, et ce, sur la base des événements indésirables (EI), des complications liées au dispositif et du nombre de patients qui complètent l'étude. Tous les EI sont considérés comme étant des événements indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) — définis comme étant ceux qui ont débuté ou empiré à partir de l'insertion de la sonde naso-junale (NJ) et jusqu'à 30 jours après le retrait de la sonde GEP-J. L'efficacité à long terme (mesurée selon la durée des périodes « off » et des périodes « on » avec et sans dyskinésie incommode, et avec l'échelle UPDRS), ainsi que la qualité de vie (QDV) (mesurée par le questionnaire PDQ-39, le questionnaire EQ-5D-3L, l'échelle visuelle analogique EuroQol [EQ EVA] et l'échelle CGI-I) ont été évaluées en tant que critères secondaires. Les principales limites de l'étude 004 découlent notamment de sa structure ouverte et non comparative.

Autres études ouvertes, non comparatives

Les patients ayant complété l'étude 001/002 avaient la possibilité de s'inscrire à une étude de prolongation sur l'innocuité, à structure ouverte et d'une durée de 12 mois (l'étude 003, N = 62). Par ailleurs, les patients ayant complété l'étude 003 ou l'étude 004 pouvaient s'inscrire à l'étude 005 (N = 262) dont le suivi allait jusqu'à cinq ans. Les études 003 et 005 sont toutes deux résumées à l'annexe 6. Un total de 16 autres études prospectives, ouvertes et non comparatives ont également été répertoriées dans la revue systématique du PCEM¹⁰⁻²⁵. La taille des échantillons de ces essais variait de 9 à 375 patients dument inscrits, et les suivis, de 4 à 36 mois. Tous les patients ont été traités par le GILC. La variation observée entre le début et la fin des études a été mesurée pour les différents critères d'évaluation. Les principales limites des essais (incluant les études 003 et 005) découlent notamment de leur structure ouverte et non comparative.

Efficacité

Essai clinique comparatif randomisé à double insu

À la semaine 12, en comparaison de la LCO-LI, le GILC est associé à une réduction statistiquement significative de la durée quotidienne normalisée des périodes « off » (le principal critère d'évaluation), selon ce qui est signalé dans le journal sur la MP. La différence ajustée entre les moyennes des moindres carrés (DMMC ajustée) de la variation de la durée est de -1,91 heure (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -3,05 à -0,76; $P = 0,0015$) en faveur du GILC. De plus, les résultats des analyses de sensibilité (modèle mixte de mesures répétées pour imputer des données manquantes et analyses de sensibilité avec différentes covariables, tel que requis par la Food and Drug Administration [FDA]) sont pour la plupart en accord avec l'analyse primaire pour ce critère. Étant donné que le bienfait associé au traitement par le GILC excède la différence minimale d'importance clinique (DMIC) signalée (-1,00 heure), la réduction de la durée des périodes « off » rapportée dans l'étude 001/002 est considérée comme cliniquement importante.

L'évaluation de la durée des périodes « off » comme principal critère d'évaluation de l'étude 001/002 est confortée par l'évaluation d'un critère secondaire principal (ajusté pour tenir compte des tests statistiques multiples), à savoir la durée normalisée des périodes « on » sans dyskinésie inconfortable (un ensemble comprenant les périodes « on » sans dyskinésie et les périodes « on » avec dyskinésie non inconfortable). Dans l'ensemble, à la semaine 12, le GILC est aussi associé à une amélioration statistiquement significative de la durée quotidienne normalisée des périodes « on » sans dyskinésie inconfortable. La DMMC ajustée de la variation de la durée est de 1,86 heure (IC à 95 % de 0,56 à 3,17; $P = 0,0059$) en faveur du GILC. Lorsque l'on considère séparément chaque élément de l'ensemble, on voit que les résultats sont surtout tributaires de l'augmentation des périodes « on » sans dyskinésie (la DMMC ajustée de la variation de la durée est de 2,28 heures [IC à 95 % de 0,47 à 4,09; $P = 0,0142$]), car la variation de la durée des périodes « on » avec dyskinésie non inconfortable n'est pas statistiquement significative (-0,73 [IC à 95 % de -2,22 à 0,76; $P = 0,3294$]). Somme toute, le résultat concernant le critère d'évaluation secondaire principal est également en accord avec l'analyse primaire, mais aucune DMIC n'a été relevée pour ce qui est de la variation des périodes « on ». Les deux éléments de ce critère n'ont fait l'objet d'aucun ajustement pour tenir compte des tests statistiques multiples.

D'autres mesures de critères d'évaluation secondaires (ajustées pour tenir compte des tests statistiques multiples) ont été réalisées, notamment celles de la variation du score indiciel synthèse obtenu au questionnaire PDQ-39, du score à l'échelle CGI-I, des scores à l'échelle UPDRS-II (sous-échelle des activités de la vie quotidienne) et à l'échelle UPDRS-III (sous-échelle des fonctions motrices), du score indiciel synthèse au questionnaire EQ-5D-3L et du score ZBI. Par rapport à la LCO-LI, le GILC présente une réduction statistiquement significative et cliniquement importante à la fois du score indiciel synthèse au PDQ-39 (la DMMC ajustée de la variation est de -7,0 [IC à 95 % de -12,6 à -1,4; $P = 0,0155$] par rapport à une DMIC de -1,6) et du score à l'échelle UPDRS-II (la DMMC ajustée de la variation est de -3,0 [IC à 95 % de -5,3 à -0,8; $P = 0,0086$] par rapport à une DMIC de -2,3). Les résultats pour ce qui est de l'échelle CGI-I sont également statistiquement significatifs en faveur du GILC (la DMMC ajustée de la variation est de -0,7 [IC à 95 % de -1,4 à -0,1; $P = 0,0258$]); par contre, aucune DMIC n'a été relevée. Par conséquent, l'importance clinique de la variation observée à l'échelle CGI-I demeure imprécise. Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative entre les traitements n'a été constatée à l'échelle UPDRS-III (la DMMC ajustée de la variation est de 1,4 [IC à 95 % de -2,8 à 5,6; $P = 0,5020$]).

L'étude 001/002 évalue aussi la qualité de vie liée à la santé (QVLS) en fonction du score indiciel synthèse au questionnaire EQ-5D-3L (la DMMC ajustée de la variation du score est de 0,07 [IC à 95 % de -0,01 à 0,15; $P = 0,0670$]) et le fardeau des aidants à l'aide du score ZBI (la DMMC ajustée de la variation du score est de -4,5 [IC à 95 % de -10,7 à 1,7; $P = 0,1501$]). Ces critères d'évaluation doivent être considérés comme exploratoires même s'ils sont inclus dans la hiérarchie des analyses statistiques, car ils sont évalués par suite de l'échec d'un critère précédent dans la hiérarchie (échelle UPDRS-III); en conséquence, l'importance clinique de ces variations demeure imprécise.

Dans l'étude 004, à la semaine 54, les variations de la durée quotidienne normalisée moyenne des périodes « off » et « on » sans dyskinésie incommode sont respectivement de -4,4 heures (2,9; $P < 0,001$) et de 4,8 heures (3,4; $P < 0,001$). La variation moyenne de la durée des périodes « on » avec dyskinésie incommode est de -0,4 (2,8; $P = 0,023$). Les variations du score moyen de l'échelle UPDRS-II, du score indiciel synthèse au questionnaire PDQ-39, du score indiciel synthèse au questionnaire EQ-5D et à l'échelle visuelle analogique EQ-5D sont respectivement de -4,4 (6,5; $P < 0,01$), de -6,9 (14,1; $P < 0,001$), de 0,064 (0,203; $P < 0,001$) et de 14,0 (24,8; $P < 0,001$). Dans cette étude, les critères d'évaluation de l'efficacité n'ont pas été ajustés pour tenir compte des comparaisons statistiques multiples.

Effets néfastes

Dans l'étude 001/002, 95 % des patients du groupe du GILC + placebo (PBO) de capsules de LCO-LI ont subi des événements indésirables (EI), et cette proportion est de 100 % dans le groupe du PBO de GILC + capsules de LCO-LI. Dans les deux groupes, les EI sont de fréquence relativement semblable. Les plus courants sont les chutes (11 % et 12 %), l'atélectasie (8 % et 0 %), l'anxiété (8 % et 3 %), un état confusionnel (8 % et 3 %), un œdème périphérique (8 % et 0 %), une douleur oropharyngée (8 % et 0 %) et des infections des voies respiratoires supérieures (8 % et 0 %). Toujours dans l'étude 001/002, il y a eu moins d'événements indésirables graves (EIG) dans le groupe du GILC + PBO de capsules de LCO-LI que dans le groupe du PBO de GILC + capsules de LCO-LI (respectivement 14 % et 21 %); les plus courants sont l'état confusionnel (5 % et 0 %) et la pneumonie (0 % et 6 %).

Les EI ont entraîné le retrait d'un patient (3 %) dans le groupe du GILC + PBO de capsules de LCO-LI et de deux patients (6 %) dans le groupe du PBO de GILC + capsules de LCO-LI. Les raisons principales étant des hallucinations et des troubles psychotiques (3 % et 0 %) ainsi qu'une péritonite, des complications postopératoires et un écoulement postopératoire (0 % et 3 %). Aucun décès ne s'est produit au cours de l'étude 001/002.

Dans les deux groupes de traitement, la plupart des patients ont subi des complications en lien avec le dispositif (dans une proportion de 92 % dans le groupe du GILC + PBO de capsules de LCO-LI et de 85 % dans le groupe du PBO de GILC + capsules de LCO-LI). Dans le premier groupe, 76 % des patients ont connu des complications à long terme liées à la sonde GEP-J, par rapport à 79 % dans le deuxième groupe, et 57 % par rapport à 56 % ont encouru des risques relatifs à l'insertion de ladite sonde. Les complications à long terme les plus courantes liées à la sonde GEP-J sont des complications à l'insertion (57 % et 44 %), de la douleur liée à l'intervention (30 % et 35 %) et un érythème au site d'incision (19 % et 12 %). Les risques les plus courants relatifs à l'insertion de la sonde sont de la douleur abdominale (51 % et 32 %) et un pneumopéritoine (11 % et 3 %).

En général, un nombre similaire de patients ont subi des EI gastro-intestinaux, à savoir 70 % dans le groupe du GILC + PBO de capsules de LCO-LI et 71 % dans le groupe du PBO de GILC + capsules de LCO-LI, les plus courants étant la nausée (30 % dans

le premier groupe et 21 % dans le deuxième groupe), la constipation (22 % et 21 %) et la flatulence (16 % et 12 %). Plus de patients ont présenté des troubles psychiatriques dans le premier groupe que dans le deuxième (respectivement 46 % et 29 %), les plus courants étant la dépression (11 % et 3 %), l'insomnie (11 % et 12 %), l'anxiété (8 % et 3 %) et un état confusionnel (8 % et 3 %). Dans le premier et le deuxième groupe, un total respectif de 3 % et de 9 % des patients ont présenté une polyneuropathie et des signes et symptômes associés, la source la plus courante étant un trouble de l'équilibre (3 % et 6 %). Moins de patients ont connu des troubles nerveux dans le premier groupe que dans le deuxième (30 % et 47 %), les plus courants étant la dyskinésie (14 % et 12 %), des étourdissements (8 % et 6 %) et des maux de tête (8 % et 12 %). En général, un nombre similaire de patients ont subi des troubles vasculaires, à savoir 22 % dans le groupe du GILC + PBO de capsules de LCO-LI et 27 % dans le groupe du PBO de GILC + capsules de LCO-LI, les troubles les plus courants étant l'hypotension orthostatique (14 % dans le premier groupe et 24 % dans le deuxième groupe) et l'hypertension (8 % et 0 %).

En général, les EI rapportés dans l'étude 001/002 (incluant les EI graves et les autres) correspondent à ceux déjà connus pour la lévodopa/carbidopa (p. ex., la dépression, l'anxiété, la confusion) et à ceux que rapportent les patients ayant subi l'intervention d'insertion d'une sonde GEP-J.

Les principaux objectifs des études 003 (N = 62), 004 (N = 354) et 005 (N = 262), ainsi que des 16 autres études prospectives, ouvertes et non comparatives consistent à évaluer l'innocuité à long terme du GILC. Somme toute, le profil d'innocuité du médicament dans ces études correspond globalement avec ce qui a été signalé dans l'étude 001/002, sans signes d'autres problèmes d'innocuité après 60 mois de traitement.

Place du médicament dans le traitement¹

Depuis son introduction dans la pratique clinique il y a près de 50 ans, la lévodopa continue d'être le traitement le plus efficace contre les manifestations motrices de la MP. Cependant, elle demeure un traitement essentiellement symptomatique. Elle ne ralentit pas le processus neurodégénératif sous-jacent à la MP et le nombre de neurones nigrostriés fonctionnels des patients continue de décroître. À mesure que le nombre résiduel de ces neurones régresse, la capacité du mésencéphale de convertir la lévodopa en dopamine (et, de ce fait, de stimuler le striatum) devient de plus en plus réduite. Cliniquement, les patients vivent ce déclin de la population des neurones nigrostriés comme une transition graduelle où la lévodopa produit une amélioration notable et continue des fonctions motrices durant les premiers mois ou les premières années, jusqu'à ce que les doses individuelles administrées produisent des périodes d'amélioration de plus en plus courtes qui se dissipent rapidement. Avec la progression de la maladie, les patients alternent de plus en plus entre des périodes « on », où ils sont mobiles, et des périodes « off », où ils sont immobiles. En général, la fluctuation des états « on » et « off » peut être associée au moment où les doses individuelles de lévodopa sont administrées. Dans une certaine mesure, ces fluctuations peuvent être réduites au minimum en raccourcissant l'intervalle d'administration des doses de lévodopa et en recourant à d'autres médicaments, comme des préparations de lévodopa à libération prolongée, des médicaments qui inhibent le métabolisme de la lévodopa ou des agonistes dopaminergiques (ces derniers ayant généralement une durée d'action plus longue que la lévodopa, mais une efficacité moins grande). Pour obtenir un soulagement rapide des fluctuations, en particulier celles qui se produisent de manière imprévisible, l'apomorphine injectable constitue une autre option. Même si les patients peuvent apprendre à composer avec ces fluctuations dans une certaine mesure, il n'en demeure pas

¹ Cette information est basée sur de l'information contenue dans un document préliminaire rédigé par l'expert clinique consulté par les examinateurs du PCEM aux fins de cette revue.

moins que celles-ci peuvent être imprévisibles, graves et avoir des conséquences importantes sur la capacité des patients de poursuivre leurs activités dans la vie quotidienne.

Une des principales limites des stratégies pharmacologiques orales de la prise en charge des fluctuations des périodes « on » et « off » découle de l'absorption sous-optimale du médicament dans le tractus gastro-intestinal. Cela est particulièrement problématique avec la lévodopa, qui doit rivaliser avec d'autres petits acides aminés pour avoir accès au même transporteur dans la muqueuse gastrique pour passer de la lumière de l'estomac à la circulation sanguine. Le GILC atténue ce problème, car il permet à la lévodopa d'être administrée directement dans le jéjunum grâce à une sonde de jéjunostomie. En plus d'améliorer la fiabilité de l'absorption de la lévodopa, la sonde de jéjunostomie permet au patient de bénéficier d'un taux d'absorption de lévodopa relativement constant. Celle-ci accède donc au cerveau selon un taux que l'on suppose être plus près de l'état physiologique normal. Chez les patients traités par le GILC, il est généralement possible de réduire ou même d'interrompre la médication orale prise précédemment.

Le patient le plus susceptible de bénéficier du GILC est celui dont la maladie est à un stade moyennement avancé, répondant à la lévodopa (handicapé, mais ambulatoire et au moins semi-autonome), dont les heures d'éveil fluctuent fréquemment entre des périodes « on » et « off », et ce, malgré un traitement optimisé par les associations d'antiparkinsoniens disponibles. L'identification de tels patients devrait faire partie du suivi neurologique courant. Dans certains centres, où l'expertise neurochirurgicale est disponible, la stimulation cervicale profonde peut être envisagée. Parfois, en raison de la volonté du patient ou de son état médical général, il arrive que la stimulation cérébrale ou l'insertion d'une sonde de jéjunostomie soit impossible; la seule option consiste alors à maintenir un traitement optimisé oral. Les bienfaits potentiels du GILC doivent l'emporter sur les désagréments et les complications possibles de la mise en place et des exigences quotidiennes d'une sonde de jéjunostomie et d'une pompe à perfusion. L'insertion d'une sonde de jéjunostomie requiert la collaboration d'un endoscopiste (gastroentérologue ou chirurgien), ce qui entraîne des coûts supplémentaires au système de soins de santé, et le suivi du patient nécessite une certaine expertise quant à l'entretien de la pompe à perfusion. Par ailleurs, le recours à Duodopa n'exige aucun autre test diagnostique nouveau ou spécifique. Lors des visites de suivi, l'état fonctionnel du patient doit être évalué pour s'assurer que le GILC procure toujours les mêmes bienfaits. (En cas de doute, le taux de perfusion peut être réduit et les effets sur l'état fonctionnel observés directement, habituellement au cours d'une évaluation clinique d'une journée.)

Conclusion

En 2009, un premier examen effectué par le PCEM de l'utilisation du GILC dans le traitement de la MP amenait le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) à recommander de ne pas inscrire le GILC dans la liste des médicaments assurés en raison de l'importance du coût différentiel par AVAQ fourni par le fabricant et de la qualité limitée de deux essais (structure ouverte, échantillons de petite taille, nombre élevé de patients ayant interrompu le traitement, administration du médicament par une sonde nasojéjunale et population de patients non représentative de celle susceptible d'utiliser le GILC dans le cadre de la pratique canadienne).

La revue systématique du PCEM comprend un essai clinique randomisé de phase III, à double insu et à double placebo, comparatif avec traitement de référence (l'étude 001/002) dont l'objectif consiste à évaluer les bienfaits et les effets néfastes du GILC en comparaison de la LCO-LI. La revue comprend aussi une étude d'innocuité à long terme, multicentrique, multinationale, ouverte et non comparative (l'étude 004), conçue pour évaluer les effets néfastes du GILC dans le traitement de patients atteints de la maladie

de Parkinson à un stade avancé (MPSA) répondant à la lévodopa, mais qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices graves et invalidantes ni des épisodes d'hyperkinésie ou de dyskinésie, et ce, malgré un traitement optimisé par les associations d'antiparkinsoniens disponibles, et pour qui les bienfaits de ce traitement pourraient l'emporter sur les risques associés à la mise en place et à l'utilisation prolongée d'une sonde GEP-J requise pour l'administration du médicament.

En comparaison de la LCO-LI, le GILC est associé à une réduction statistiquement significative et cliniquement importante de la durée quotidienne normalisée des périodes « off » (le principal critère d'évaluation) à la semaine 12, tel que rapporté dans le journal de la maladie de Parkinson (l'étude 001/002). Dans l'ensemble, toujours à la semaine 12 de la même étude, le GILC est aussi associé à une amélioration statistiquement significative de la durée quotidienne normalisée des périodes « on » sans dyskinésie inconfortable. Ces résultats sont surtout tributaires de l'augmentation des périodes « on » sans dyskinésie, car la variation de la durée des périodes « on » avec dyskinésie non inconfortable n'est pas statistiquement significative. Ils viennent soutenir le bienfait associé au traitement par le GILC puisqu'ils sont déterminés par l'élément le plus recherché comme bienfait (les périodes « on » sans dyskinésie). En général, dans l'étude 004, les patients traités par le GILC obtiennent une amélioration significative de la durée quotidienne normalisée des périodes « off » et « on » à la semaine 54, en comparaison du début de l'étude. Les résultats obtenus pour d'autres critères d'évaluation secondaires (ajustés pour tenir compte des tests statistiques multiples) utilisés pour évaluer les symptômes de la MP à la semaine 12 (le score indiciel synthèse au questionnaire PDQ-39 et l'échelle UPDRS-II) sont également en accord avec l'analyse primaire, en démontrant la présence d'une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante en faveur du traitement par le GILC (l'étude 001/002).

Dans le groupe comparateur de l'étude 001/002, la lévodopa/carbidopa faisait partie des traitements administrés. Il était donc prévisible de ne pas observer de différences entre ceux-ci relativement aux EI. En général, les EI signalés dans l'étude 001/002 correspondent à ceux déjà connus pour la lévodopa/carbidopa (p. ex., la dépression, l'anxiété, la confusion). De plus, le profil d'innocuité observé chez les patients traités par le GILC dans cette étude est également semblable à celui observé chez les patients atteints de la MP à un stade avancé et ayant subi l'intervention d'insertion d'une sonde GEP-J. L'innocuité à long terme du GILC a été évaluée dans les études 003 et 005 (chacune étant une étude de prolongation des études 001/002 ou 004 à structure ouverte). Ces études à structure ouverte, dans lesquelles les patients ont été traités par le GILC pendant des périodes allant jusqu'à 60 mois, indiquent que l'efficacité du GILC se maintient, sans signes d'autres problèmes d'innocuité en comparaison des données de référence.

Tableau 1 : Résumé des résultats sur l'efficacité

Critère d'évaluation	Étude 001/002 (AEI)		Étude 004
	GILC + PBO de LCO-LI N = 36	PBO de GILC + LCO-LI N = 33	GILC N = 354
Période « off », heures par jour^{ab}			
Données initiales, n (%)	35 (97)	31 (94)	316
Données initiales, moyenne (ÉT)	6,32 (1,72)	6,90 (2,06)	6,75 (2,35)
Variation de la moyenne des moindres carrés [MMC] ajustée, lors de la visite finale (ET)	-4,04 (0,65)	-2,14 (0,66)	-4,4 (2,9), $P < 0,001^1$
Différence ajustée entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) de la variation par rapport au comparateur (IC à 95 %)	-1,91 (de -3,05 à -0,76), $P = 0,0015$		s. o.
Période « on » sans dyskinésie incommodante, heures par jour^{bc}			
Données initiales, n (%)	35 (97)	31 (94)	316
Données initiales, moyenne (ÉT)	8,70 (2,01)	8,04 (2,09)	7,65 (2,45)
Variation de la moyenne des moindres carrés [MMC] ajustée, lors de la visite finale (ET)	4,11 (0,75)	2,24 (0,76)	4,8 (3,4), $P < 0,001^1$
Différence ajustée entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) de la variation par rapport au comparateur (IC à 95 %)	1,86 (de 0,56 à 3,17), $P = 0,0059$		s. o.
Score indiciel synthèse au PDQ-39^{cd}			
Données initiales, n (%)	36 (100)	33 (100)	320
Données initiales, moyenne (ÉT)	35,1 (18,0)	38,6 (17,9)	42,8 (15,1)
Variation de la moyenne des moindres carrés [MMC] ajustée, lors de la visite finale (ET)	-10,9 (3,3)	-3,9 (3,2)	-6,9 (14,1), $P < 0,001^1$
Différence ajustée entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) de la variation par rapport au comparateur (IC à 95 %)	-7,0 (de -12,6 à -1,4), $P = 0,0155$		s. o.
Score à l'échelle CGI-I^{ef}			
Données initiales, n (%)	36 (100)	33 (100)	316
Données initiales, moyenne (ÉT) ^g	4,2 (0,7)	4,6 (0,8)	4,85 (0,8)
Variation de la moyenne des moindres carrés [MMC] ajustée, lors de la visite finale (ET)	2,3 (0,4)	3,0 (0,4)	N.S.

Critère d'évaluation	Étude 001/002 (AEI)		Étude 004
	GILC + PBO de LCO-LI N = 36	PBO de GILC + LCO-LI N = 33	GILC N = 354
Différence ajustée entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) de la variation par rapport au comparateur (IC à 95 %)	-0,7 (de -1,4 à -0,1), $P = 0,0258$		s. o.
Score à l'échelle UPDRS-II^{ch}			
Données initiales, n (%)	36 (100)	33 (100)	293
Données initiales, moyenne (ÉT)	11,6 (6,9)	11,8 (7,0)	17,4 (6,6)
Variation de la moyenne des moindres carrés [MMC] ajustée, lors de la visite finale (ET)	-1,8 (1,3)	1,3 (1,3)	-4,4 (6,5), $P < 0,001^1$
Différence ajustée entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) de la variation par rapport au comparateur (IC à 95 %)	-3,0 (de -5,3 à -0,8), $P = 0,0086$		s. o.
Score à l'échelle UPDRS-III^{cm}			
Données initiales, n (%)	36 (100)	33 (100)	291
Données initiales, moyenne (ÉT)	18,1 (9,9)	22,5 (11,7)	28,8 (13,7)
Variation de la moyenne des moindres carrés [MMC] ajustée, lors de la visite finale (ET)	-1,5 (2,4)	-2,9 (2,4)	N.S.
Différence ajustée entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) de la variation par rapport au comparateur (IC à 95 %)	1,4 (de -2,8 à 5,6), $P = 0,5020$		s. o.
Score indiciel synthèse au EQ-5D-3L^{ci}			
Données initiales, n (%)	36 (100)	33 (100)	318
Données initiales, moyenne (ÉT)	0,692 (0,151)	0,617 (0,181)	0,588 (0,195)
Variation de la moyenne des moindres carrés [MMC] ajustée, lors de la visite finale (ET)	0,05 (0,04)	-0,02 (0,04)	0,064 (0,203), $P < 0,001^1$
Différence ajustée entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) de la variation par rapport au comparateur (IC à 95 %)	0,07 (de -0,01 à 0,15), $P = 0,0670$		s. o.
Score total au ZBI^{ck}			
Données initiales, n (%)	23 (64)	23 (70)	N.S.
Données initiales, moyenne (ÉT)	23,9 (11,6)	23,0 (13,9)	N.S.
Variation de la moyenne des moindres carrés	-2,8 (3,7)	1,7 (3,3)	N.S.

Critère d'évaluation	Étude 001/002 (AEI)		Étude 004
	GILC + PBO de LCO-LI N = 36	PBO de GILC + LCO-LI N = 33	GILC N = 354
[MMC] ajustée, lors de la visite finale (ET)			
Différence ajustée entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) de la variation par rapport au comparateur (IC à 95 %)	-4,5 (de -10,7 à 1,7), $P = 0,1501$		S. O.

AEI = analyse de l'ensemble intégral; ANCOVA = analyse de la covariance; CGI-I = impression clinique globale-amélioration; CGI-S = impression clinique globale-gravité; DM = différence moyenne; DORP = dernière observation reportée prospectivement; EQ-5D-3L = questionnaire EuroQol à cinq dimensions, niveau 3; ET = erreur type; ÉT = écart type; GILC = gel intestinal de lévodopa/carbidopa; IC = intervalle de confiance; LCO = lévodopa/carbidopa administrée par voie orale; LI = à libération immédiate; MC = moindres carrés; N.S. = non signalé; PBO = placebo; PDQ-39 = questionnaire de la maladie de Parkinson en 39 éléments; QDV = qualité de vie; REC = rapport d'étude clinique; s. o. = sans objet; UPDRS = *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; ZBI = *Zarit Burden Interview*.

Note : Tous les critères d'évaluation font partie de la hiérarchie des analyses statistiques.

^a La DORP a été utilisée pour l'imputation de données manquantes. Aux fins de l'analyse, on a établi une moyenne des totaux normalisés relatifs aux trois jours qui précèdent la visite. Les comparaisons entre les traitements se basent sur un modèle d'ANCOVA qui tient compte des effets selon les traitements et le pays, qui utilise les données initiales correspondantes et le logarithme népérien de la dose quotidienne moyenne du médicament de secours administré contre les symptômes pertinents lors des jours de référence en tant que covariables.

^b Le journal est tenu rigoureusement toutes les 30 minutes durant l'entièreté des 24 heures de chacun des trois jours qui précèdent les visites cliniques retenues. Il est le reflet des périodes d'éveil et de sommeil. Les totaux quotidiens sont normalisés selon une échelle de 0 à 16 heures (c.-à-d. une période d'éveil de 16 heures).

^c Les comparaisons entre les traitements se basent sur un modèle d'ANCOVA qui tient compte des effets selon les traitements et le pays, et qui utilise les données initiales correspondantes en tant que covariables.

^d L'indice indiciel global du questionnaire PDQ-39 correspond à la somme de toutes les réponses divisée par le score maximum possible (c.-à-d. le nombre de réponses multiplié par 4), lequel est multiplié par 100 pour ramener le score sur une échelle allant de 0 à 100. Les scores plus élevés sont associés à des symptômes plus graves.

^e L'échelle CGI-I correspond à une évaluation globale faite par le responsable de la recherche relativement au changement de l'état clinique depuis le début du traitement. Les cotes de l'échelle CGI-I sont comme suit : 1 = très bonne amélioration, 2 = bonne amélioration, 3 = légère amélioration, 4 = aucun changement, 5 = légère détérioration, 6 = détérioration importante, et 7 = détérioration très importante. L'échelle CGI-S correspond à une évaluation globale faite par le responsable de la recherche relativement à la symptomatologie et aux conséquences de la maladie sur la capacité fonctionnelle. Les cotes de l'échelle CGI-S sont comme suit : 1 = normal, 2 = atteinte à peine perceptible, 3 = atteinte légère, 4 = atteinte modérée, 5 = atteinte importante, 6 = atteinte grave, et 7 = atteinte parmi les plus graves.

^f Les comparaisons entre les traitements se basent sur un modèle d'ANCOVA qui tient compte des effets selon les traitements et le pays, et qui utilise l'échelle CGI-S en tant que covariable.

^g Les scores initiaux sont basés sur le score de l'échelle CGI-S.

^h Chaque question est mesurée à l'aide d'une échelle sur 5 points (de 0 à 4) où les scores plus élevés sont associés à une plus grande incapacité. Le score de la partie II correspond à la somme des réponses aux 13 questions que comporte cette partie. Ce score varie de 0 à 52. Le score de la partie III correspond à la somme des 27 réponses aux 14 questions que comporte cette partie. Ce score varie de 0 à 108.

ⁱ Ce critère est évalué par suite de l'échec d'un critère d'évaluation le précédant dans la hiérarchie des analyses statistiques.

^j Les états de santé de l'échelle EQ-5D-3L, tels que définis par ce système descriptif, sont convertis en un indice global unique par l'application d'une formule qui, essentiellement, accorde des valeurs (également appelées pondération ou valeur utilité de la QDV) aux différents niveaux de chaque dimension.

^k Le ZBI est un questionnaire comportant 22 éléments relatifs à la relation aidant-patient et qui évalue l'état de santé de l'aidant, ainsi que son bien-être psychologique, ses moyens financiers et sa vie sociale. Chaque question offre un choix de cinq réponses où 0 = jamais, 1 = rarement, 2 = parfois, 3 = assez fréquemment et 4 = presque toujours. Le fardeau de l'aidant est évalué d'après le score total (de 0 à 88) obtenu par la somme des réponses fournies aux 22 questions. Les scores plus élevés sont associés à un fardeau plus lourd chez l'aidant.

¹ La variation moyenne non ajustée entre les données initiales et celles de la visite finale. Écart type au lieu d'erreur type. Critère d'évaluation non corrigé pour la conduite des tests statistiques multiples.

Sources : Étude 001/002, Rapport d'étude clinique²⁶, Olanow et coll. (2014)²⁷, Fernandez et coll. (2015)²⁸

Tableau 2 : Résumé des résultats sur les effets néfastes

Effets néfastes	Étude 001/002 (échantillon soumis à l'évaluation de l'innocuité)		Étude 004
	GILC + PBO de LCO-LI N = 37	PBO de GILC + LCO-LI N = 34	GILC N = 324
EI			
Patients avec EI > 0, n (%)	35 (95)	34 (100)	298 (92)
EI les plus fréquents^a			
Chutes	4 (11)	4 (12)	49 (15)
Atélectasie	3 (8)	0	N.S. (2)
Anxiété	3 (8)	1 (3)	N.S.
État confusionnel	3 (8)	1 (3)	N.S.
Œdème périphérique	3 (8)	0	N.S.
Douleur oropharyngée	3 (8)	0	N.S.
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (8)	0	N.S.
Pyrexie	2 (5)	0	N.S. (2)
Pneumonie	1 (3)	2 (6)	N.S. (3)
Infection des voies urinaires	0	4 (12)	37 (11)
EIG			
Patients avec EIG > 0, n (%)	5 (14)	7 (21)	105 (32)
EIG les plus fréquents^b			
État confusionnel	2 (5)	0	N.S.
Pneumonie	0	2 (6)	6 (2)
Complications lors de l'insertion du dispositif	1 (3)	1 (3)	21 (7)
RDEI			
RDEI, n (%)	1 (3)	2 (6)	27 (8)
Raisons les plus fréquentes			
EI lié à l'intervention ou au dispositif	N.S.	N.S.	8 (2)
Complications lors de l'insertion du dispositif	N.S.	N.S.	6 (2)
Douleur abdominale	N.S.	N.S.	3 (1)
Dyskinésie	N.S.	N.S.	2 (1)
Décès de cause inconnue	N.S.	N.S.	2 (1)

Effets néfastes	Étude 001/002 (échantillon soumis à l'évaluation de l'innocuité)		Étude 004
	GILC + PBO de LCO-LI N = 37	PBO de GILC + LCO-LI N = 34	GILC N = 324
Suicide	N.S.	N.S.	2 (1)
Vomissements	N.S.	N.S.	1 (< 1)
Allongement de l'intervalle QT	N.S.	N.S.	1 (< 1)
Anxiété	N.S.	N.S.	1 (< 1)
Pneumonie	N.S.	N.S.	1 (< 1)
Hallucinations	1 (3)	0	1 (< 1)
Trouble psychotique	1 (3)	0	N.S.
Péritonite	0	1 (3)	N.S.
Complications postopératoires	0	1 (3)	N.S.
Écoulement postopératoire	0	1 (3)	N.S.
Décès			
Nombre de décès, n (%)	0	0	8 (2)
Effets néfastes notables, n (%)			
Complications liées au dispositif	34 (92)	29 (85)	N.S. (87)
Complications liées à la stomie	15 (41)	15 (44)	N.S.
Complications liées à la sonde intestinale	14 (38)	12 (35)	N.S. (51)
Complications liées à la sonde GEP-J	11 (30)	12 (35)	N.S. (35)
Complications liées à la pompe	5 (14)	8 (24)	N.S.
Complications liées à la pompe ou à la stomie	N.S.	N.S.	N.S. (36)
Autre ^c	17 (46)	13 (38)	
EI associés au dispositif et à l'intervention			
Complications à long terme associées à la sonde GEP-J	28 (76)	27 (79)	N.S. (69)
Complications lors de l'insertion du dispositif	21 (57)	15 (44)	113 (34)
Douleur liée à l'intervention	11 (30)	12 (35)	67 (20)
Érythème au site d'incision	7 (19)	4 (12)	42 (13)
Écoulement postopératoire	4 (11)	3 (9)	N.S. (8)
Infection postopératoire de la plaie	4 (11)	8 (24)	50 (15)

Effets néfastes	Étude 001/002 (échantillon soumis à l'évaluation de l'innocuité)		Étude 004
	GILC + PBO de LCO-LI N = 37	PBO de GILC + LCO-LI N = 34	GILC N = 324
Excès de tissu de granulation	2 (5)	0	52 (15)
Réaction au site de l'intervention	2 (5)	2 (6)	N.S. (9)
Cellulite au site d'incision	1 (3)	1 (3)	N.S.
Réaction au site du dispositif médical	1 (3)	0	N.S.
Complications au site d'incision	0	1 (3)	N.S.
Complications postopératoires	0	1 (3)	N.S.
Constipation postopératoire	0	1 (3)	N.S.
Malaise postopératoire	0	1 (3)	N.S.
Hémorragie postopératoire	0	1 (3)	N.S.
Infection postopératoire	0	1 (3)	N.S.
Nausées périopératoires	0	1 (3)	N.S.
Douleur au site d'incision	N.S.	N.S.	N.S. (6)
Risques liés à l'insertion de la sonde GEP-J	21 (57)	19 (56)	N.S.
Douleur abdominale	19 (51)	11 (32)	101 (31)
Pneumopéritoine	4 (11)	1 (3)	N.S. (6)
Occlusion intestinale postopératoire	2 (5)	0	N.S.
Malaise abdominal	1 (3)	3 (9)	N.S.
Douleur dans le haut de l'abdomen	1 (3)	2 (6)	N.S.
Péritonite	0	1 (3)	9 (3)
EI GI	26 (70)	24 (71)	N.S.
Nausée	11 (30)	7 (21)	54 (17)
Constipation	8 (22)	7 (21)	47 (15)
Flatulence	6 (16)	4 (12)	N.S.
Hernie hiatale	3 (8)	2 (6)	N.S.
Ballonnement abdominal	2 (5)	1 (3)	N.S.
Diarrhée	2 (5)	1 (3)	N.S.
Dyspepsie	2 (5)	1 (3)	N.S.

Effets néfastes	Étude 001/002 (échantillon soumis à l'évaluation de l'innocuité)		Étude 004
	GILC + PBO de LCO-LI N = 37	PBO de GILC + LCO-LI N = 34	GILC N = 324
Vomissements	2 (5)	4 (12)	N.S.
Gastrite	1 (3)	3 (9)	N.S.
Ulcération buccale	1 (3)	0	N.S.
Reflux gastro-œsophagien	0	1 (3)	N.S. (2)
Péritonite	0	1 (3)	N.S.
Œsophagite peptique	0	2 (6)	N.S.
Troubles psychiatriques	17 (46)	10 (29)	N.S.
Dépression	4 (11)	1 (3)	N.S.
Insomnie	4 (11)	4 (12)	44 (14)
Anxiété	3 (8)	1 (3)	N.S. (1)
État confusionnel	3 (8)	1 (3)	N.S.
Hallucinations	2 (5)	1 (3)	N.S.
Trouble psychotique	2 (5)	1 (3)	N.S.
Troubles du sommeil	2 (5)	0	N.S.
Illusion sensorielle	1 (3)	0	N.S.
Modifications de l'état mental	0	1 (3)	N.S.
Symptômes de psychose partagée	0	1 (3)	N.S.
Crises de sommeil	0	1 (3)	N.S.
Polyneuropathie et signes et symptômes associés	1 (3)	3 (9)	N.S. (7)
Troubles de l'équilibre	1 (3)	2 (6)	N.S.
Asthénie	1 (3)	1 (3)	N.S.
Hypoesthésie	1 (3)	0	N.S.
Paresthésie	1 (3)	0	N.S.
Neuropathie périphérique	0	1 (3)	N.S. (1)
Troubles d'élocution	0	1 (3)	N.S.
Troubles du système nerveux	11 (30)	16 (47)	N.S.
Dyskinésie	5 (14)	4 (12)	N.S.
Étourdissements	3 (8)	2 (6)	N.S.
Maux de tête	3 (8)	4 (12)	N.S.
Vertige de position	1 (3)	1 (3)	N.S.

Effets néfastes	Étude 001/002 (échantillon soumis à l'évaluation de l'innocuité)		Étude 004
	GILC + PBO de LCO-LI N = 37	PBO de GILC + LCO-LI N = 34	GILC N = 324
Réaction de blocage	1 (3)	2 (6)	N.S.
Maladie de Parkinson	1 (3)	2 (6)	N.S.
Neuropathie périphérique	0	1 (3)	N.S. (1)
Tremblements	0	1 (3)	N.S.
Troubles vasculaires	8 (22)	9 (27)	N.S.
Hypotension orthostatique	5 (14)	8 (24)	N.S.
Hypertension	3 (8)	0	N.S.

EI = effet indésirable; EIG = effet indésirable grave; GEP-J = sonde jéjunale par gastrostomie endoscopique percutanée (sonde GEP-J); GI = gastro-intestinal; GILC = gel intestinal de lévodopa/carbidopa; LCO = lévodopa/carbidopa administrée par voie orale; LI = à libération immédiate; N.S. = non signalé; PBO = placebo; RDEI = retrait dû à un effet indésirable.

^a Fréquence > 5 %.

^b Fréquence ≥ 5 %.

^c Évènement n'ayant pu être clairement attribué à une quelconque catégorie spécifique d'après le responsable de la recherche.

^d Complications associées à l'utilisation prolongée de la sonde GEP-J lors du suivi de 12 semaines de l'étude 001/002.

Sources : Étude 001/002, rapport d'étude clinique²⁶, Olanow et coll. (2014)²⁷, Fernandez et coll. (2015)²⁸