

## NEUPRO<sup>MC</sup> – Maladie de Parkinson

FÉVRIER 2014

**Marque de commerce :** Neupro

**Dénomination commune :** Rotigotine

**Fabricant :** U.C.B.

**Forme :** Timbre cutané

**Teneurs :** 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h et 8 mg/24 h

### Avis de refus – Valeur thérapeutique

---

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Neupro<sup>MC</sup> est un timbre transdermique à libération sur 24 heures contenant de la rotigotine, un agoniste des récepteurs D3, D2 et D1 de la dopamine. Il est indiqué « pour traiter les signes et les symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, soit seul lors des premiers stades de la maladie, sans lévodopa, ou comme traitement d'appoint à celle-ci ». D'autres agonistes dopaminergiques figurent sur les listes de médicaments, notamment le pramipexole (Mirapex<sup>MC</sup>) et le ropinirole (Requip<sup>MC</sup>). Il s'agit de la première évaluation de la rotigotine par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les documents examinés pour évaluer la valeur thérapeutique de la rotigotine, les études de Giladi (2007), de Poewe (2007) et de Trenkwalder (2011) ainsi qu'une méta-analyse en réseau non publiée ont été retenues.

#### Monothérapie, aux stades précoces de la maladie de Parkinson

L'étude de Giladi est un essai de non-infériorité à répartition aléatoire, à double insu et double placebo ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la rotigotine à celles du ropinirole et d'un placebo. Cette étude regroupe des patients de 30 ans ou plus atteints de la maladie de Parkinson, qui présentent des symptômes d'intensité légère ou modérée (soit un score de 3 ou moins à l'échelle de Hoehn et Yahr) et qui ont obtenu un score de 10 ou plus pour l'examen de la fonction motrice (partie III) de l'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS). Les patients sont répartis en trois groupes recevant soit :

- la rotigotine, titrée sur 4 semaines jusqu'à concurrence de 8 mg/24 h, suivies d'une phase de maintenance de 33 semaines;
- le ropinirole, titré sur 13 semaines jusqu'à concurrence de 24 mg/24 h, suivies d'une phase de maintenance de 24 semaines;
- le placebo de la rotigotine et le placebo du ropinirole pendant 37 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est le pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 20 % pour la somme des scores des parties II (activités de la vie quotidienne) et III de l'UPDRS. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % (IC97,5 %) est supérieure à -0,15 pour la différence d'efficacité entre les traitements. Les principaux résultats de l'étude sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## Principaux résultats de l'étude de Giladi (2007)

	Rotigotine (n = 215)	Ropinirole (n = 228)	Placebo (n = 118)
VALEURS INITIALES			
Score UPDRS <sup>a</sup> moyen			
Partie II <sup>b</sup>	9,3	9,1	8,7
Partie III <sup>c</sup>	23,8	23,2	22,6
DOSE DES TRAITEMENTS			
Proportion de patients à la dose maximale	92 %	26 %	s.o.
PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ <sup>d</sup> : Différence entre les résultats à la semaine 37 et les valeurs initiales			
Proportion de répondants <sup>e</sup> UPDRS	52 % (p < 0,0001)	68 % (p < 0,0001)	30 %
Variation du score moyen UPDRS parties II+III	-7,2 (p < 0,0001)	-11,0 (p < 0,0001)	-2,2
Partie II <sup>b</sup>	-2,1	n.d.	-0,1
Partie III <sup>c</sup>	-5,2	n.d.	-2,1
ABANDONS Toutes causes	64 (30 %)	53 (23 %)	34 (29 %)
Effets indésirables	37 (17 %)	29 (13 %)	6 (3 %)
Manque d'efficacité	14 (7 %)	8 (4 %)	22 (19 %)

a L'Unified Parkinson's Disease Rating Scale se décline en quatre parties évaluant différents aspects de la maladie de Parkinson à l'aide de questions cotées de 0 (normal) à 4 (gravité maximale).

b Concerne les activités de la vie quotidienne et contient 13 questions pour un score maximal de 52 points.

c Évalue la fonction motrice à l'aide de 27 questions et le score maximal est de 108 points. Un score de 12 à 30 indique que la maladie est active alors qu'un score de 30 ou plus correspond à une maladie grave. Selon Shulman (2010), des changements de 2,5 points, 5,2 points et 10,2 points correspondent respectivement à des effets cliniques d'importance minimale, modérée et grande.

d Analyse statistique des données manquantes fondée sur le rapport prospectif de la dernière observation (LOCF) portant sur la population en intention de traiter (ITT). La valeur p résulte de la comparaison avec le placebo.

e Patients ayant obtenu une réduction d'au moins 20 % pour la somme des scores des parties II et III de l'UPDRS.

n.d. Résultat non disponible

s.o. Sans objet

Il s'agit d'une étude de bonne qualité. La population de cette étude est bien représentative des personnes visées par l'indication et les paramètres d'évaluation sont adéquats. Bien que les résultats de l'analyse de non-infériorité ne soient pas présentés, les auteurs de l'étude indiquent qu'ils ne sont pas parvenus à démontrer que la rotigotine est non inférieure au ropinirole. À leur avis, cette situation s'explique par le fait qu'une grande proportion de patients du groupe ropinirole (26 %) ont reçu la dose maximale (24 mg) qu'ils jugent anormalement élevée. De plus, l'appréciation des résultats d'efficacité a pu être faussée par le fait que les phases de maintenance n'avaient pas la même durée. Ces hypothèses seraient appuyées par les résultats d'une analyse prévue *a posteriori* dans laquelle ne sont considérés que les patients ayant reçu une dose de ropinirole de 12 mg ou moins.

Les experts consultés par l'INESSS sont plutôt d'avis que la distribution des doses de ropinirole est adéquate pour la clientèle évaluée et conforme aux recommandations de la monographie. L'apparition d'effets indésirables serait le principal élément limitant l'augmentation des doses.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

d'agonistes dopaminergiques. Or les résultats portent à croire qu'aux doses utilisées, le ropinirole et la rotigotine ont un profil d'innocuité comparable, mais qu'un plus grand nombre de patients du groupe rotigotine ont dû interrompre leur traitement en raison d'un effet indésirable. En fait, les experts jugent que la dose de rotigotine n'était pas équipotente à celle du ropinirole. En effet, le potentiel agoniste dopaminergique d'une dose de 8 mg/24 h de rotigotine est semblable à celui d'une dose quotidienne de 12 mg de ropinirole (Chen 2010). Quant aux résultats de l'analyse de sous-groupes, l'INESSS considère qu'ils ne peuvent être retenus. Cette analyse n'était pas prévue au protocole et la puissance statistique de la comparaison n'a pu être préservée en raison de l'exclusion de la moitié du groupe recevant le ropinirole.

Ainsi, l'INESSS est d'avis que la rotigotine, utilisée en monothérapie, aux stades précoces de la maladie de Parkinson, est plus efficace qu'un placebo, mais que sa non-infériorité par rapport au ropinirole n'est pas démontrée.

### **Traitement d'appoint à la lévodopa, aux stades avancés de la maladie de Parkinson**

L'étude de Poewe compare l'efficacité et l'innocuité de la rotigotine à celles du pramipexole et d'un placebo. Il s'agit d'un essai de non-infériorité à répartition aléatoire et à double insu qui regroupe des patients de 30 ans ou plus ayant reçu un diagnostic de la maladie de Parkinson depuis plus de 3 ans et recevant des doses stables de lévodopa. Pour être admissibles à cet essai, les participants devaient avoir présenté, pendant six jours consécutifs, des fluctuations motrices typiques d'une détérioration en fin de dose (*wearing-off*) incluant une période de gel des mouvements (état *off*) d'au moins 2,5 heures par jour. L'étude est constituée d'une période de titration de 7 semaines, d'une phase de maintenance de 16 semaines, puis d'une période de sevrage et de suivi de l'innocuité de 4 semaines. Les patients sont répartis pour recevoir la rotigotine, jusqu'à concurrence de 16 mg/24 h, le pramipexole, jusqu'à concurrence de 4,5 mg/24 h, ou un placebo. Deux paramètres d'évaluation principaux sont utilisés pour apprécier l'efficacité des traitements. Ainsi, à la fin de la période de maintenance et par rapport aux valeurs initiales, on mesure :

- la différence de temps passé en état de gel des mouvements. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est inférieure à 1,2 heure pour la différence d'efficacité entre les traitements.
- le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 30 % du temps passé en état de gel des mouvements. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -15 % pour la différence d'efficacité entre les traitements.

Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

### Principaux résultats de l'étude de Poewe (2007)

	Rotigotine (n = 201)	Pramipexole (n = 200)	Placebo (n = 100)
VALEURS INITIALES			
Temps depuis le diagnostic	8,9 ans	8,4 ans	8,5 ans
Dose quotidienne de lévodopa	795 mg	813 mg	814 mg
Temps passé en état de gel des mouvements	6,2 h/24 h	6,0 h/24 h	6,6 h/24 h
DOSE DES TRAITEMENTS			
Dose moyenne quotidienne	12,95 mg	3,1 mg	s.o.
PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ <sup>a</sup> : Différence entre les résultats à la semaine 16 et les valeurs initiales			
Temps passé en état de gel des mouvements	-2,5 h/24 h (p < 0,0001)	-2,8 h/24 h (p < 0,0001)	-0,9 h/24 h
Rotigotine c. pramipexole	0,35 h (IC95 % -0,21 à 0,92)		
Proportion de répondants à 30 % <sup>b</sup>	59,7 % (p < 0,0001)	67 % (p < 0,0001)	35 %
Rotigotine c. pramipexole	-7,3 % (IC95 % -16,7 à 2,1)		

a Analyse statistique des données manquantes fondée sur le rapport prospectif de la dernière observation (LOCF) portant sur la population en intention de traiter (ITT). La valeur p résulte de la comparaison avec le placebo

b Patients ayant obtenu une réduction d'au moins 30 % du temps passé en état de gel des mouvements  
s.o. Sans objet

La qualité méthodologique de cette étude est bonne, tout comme la sélection de la population à l'étude et des paramètres d'évaluation. Les doses de rotigotine et de pramipexole sont équipotentes. Cependant, le critère de non-infériorité n'est pas satisfait pour l'un des paramètres d'évaluation primaires. Au chapitre de l'innocuité, les principaux effets indésirables rapportés avec la rotigotine sont typiques de ceux observés avec les autres agonistes dopaminergiques, soit nausées, vomissements, somnolence, fatigue. Toutefois, comparativement aux autres groupes, une plus grande proportion de patients du groupe rotigotine a rapporté avoir eu des réactions cutanées (érythème et prurit) sur le site d'application du timbre.

Finalement, les résultats de cette étude démontrent que la rotigotine, utilisée en traitement d'appoint à la lévodopa aux stades avancés de la maladie de Parkinson, est plus efficace qu'un placebo, mais qu'elle ne peut être reconnue non inférieure au pramipexole.

#### Patients atteints de la maladie de Parkinson et ayant des troubles du sommeil

Selon les Lignes directrices canadiennes sur la maladie de Parkinson (Grimes 2012), de nombreux troubles du sommeil peuvent affecter les patients atteints de la maladie de Parkinson. Ainsi, jusqu'à 60 % d'entre eux souffriraient d'insomnie, environ 35 % présenteraient des symptômes moteurs nocturnes et une somnolence diurne excessive serait rapportée par près de 40 % des patients. L'effet d'un traitement avec la rotigotine sur ces troubles du sommeil est l'objet de la publication de Trenkwalder, un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé avec un placebo. Cette étude regroupe des patients atteints de la maladie de Parkinson de stade précoce ou avancé, avec ou sans fluctuation motrice. Pour être sélectionnés, les patients doivent présenter des symptômes moteurs nocturnes inadéquatement contrôlés. Jusqu'à 8 semaines sont prévues pour atteindre la dose de 16 mg/24 h de rotigotine

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

ou la dose maximale tolérable. Les changements survenus entre les valeurs initiales et la fin de la phase de maintenance de quatre semaines sont évalués à l'aide de deux paramètres d'évaluation principaux. D'une part, la fonction motrice (partie III de l'UPDRS) est évaluée tôt le matin, avant l'administration des traitements, alors que le patient est en état de gel des mouvements. D'autre part, le sommeil ainsi que les atteintes nocturnes sont évalués avec le *Parkinson's Disease Sleep Scale* (PDSS-2). Cet outil validé comporte 15 questions évaluées de 0 (très souvent) à 4 (jamais), le score augmentant avec la gravité des symptômes. Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- La réduction du score de la partie III de l'UPDRS est de -7,0 points avec la rotigotine et de -3,9 points avec le placebo, pour une différence absolue de -3,55 points ( $p = 0,0002$ ).
- La réduction du score PDSS-2 est de -5,9 points avec la rotigotine et de -1,9 point avec le placebo, pour une différence absolue de -4,26 points ( $p < 0,0001$ ).
- Des résultats comparables sont obtenus chez les patients recevant de la lévodopa ainsi que chez ceux récemment diagnostiqués (*de novo*).

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. L'âge moyen des participants est de 65 ans, plus de 80 % d'entre eux sont traités avec de la lévodopa et près de la moitié ont une maladie grave caractérisée par un score de la partie III de l'UPDRS de 30 points ou plus. Des améliorations statistiquement significatives sont obtenues pour les deux paramètres d'évaluation principaux. Des paramètres d'évaluation secondaires, notamment les scores des trois sous-échelles du PDSS-2, se sont aussi améliorés. Cependant, l'absence de comparaison avec un traitement actif limite l'appréciation des résultats. À ce jour, on ne dispose d'aucune étude semblable avec le pramipexole ou le ropinirole. En dépit du grand intérêt que suscitent ces résultats portant sur des aspects nuisant considérablement à la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie de Parkinson, l'INESSS juge que des données comparatives sont nécessaires.

Finalement, une méta-analyse en réseau non publiée compare l'efficacité et l'innocuité de la rotigotine à celles du pramipexole et du ropinirole. Cependant, les conclusions de cette méta-analyse ne peuvent être retenues en raison de la faiblesse de la preuve. En effet, les données analysées pour la rotigotine proviennent essentiellement des études de [REDACTED] et de [REDACTED]. Ces études ayant échoué individuellement dans leur objectif de démontrer la non-infériorité de la rotigotine par rapport à ses comparateurs, l'INESSS estime que, dans ce contexte, l'analyse de ces données regroupées est peu pertinente.

**En conclusion**, les résultats d'études cliniques démontrent que la rotigotine procure un meilleur contrôle des symptômes de la maladie de Parkinson qu'un placebo. La qualité du sommeil est aussi améliorée. Cependant, la non-infériorité de la rotigotine face à d'autres médicaments utilisés pour cette même indication n'a pu être démontrée. En conséquence, l'INESSS considère que la valeur thérapeutique de la rotigotine, pour le traitement de la maladie de Parkinson, n'est pas démontrée.

#### RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Neupro<sup>MC</sup> sur les listes de médicaments pour le traitement de la maladie de Parkinson, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Chen JJ, Swope DM, Dashtipour K, et coll.** Transdermal rotigotine: a clinically innovative dopamine-receptor agonist for the management of Parkinson's disease. *Pharmacotherapy* 2009;29:1452-67.
- **Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, et coll.** Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord.* 2007 Dec;22(16):2398-404.
- **Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, et coll.** Lignes directrices canadiennes sur la maladie de Parkinson. *Can J Neurol Sci.* 2012;39: Suppl 4: S1-S30
- **Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et coll.** Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:513-20.
- **Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, et coll.** The clinically important difference on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Arch Neurol.* 2010;67(1):64-70.
- **Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et coll.** Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 2011;26:90-9.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).