

NEUPRO^{MC} – Traitement du syndrome des jambes sans repos

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Neupro

Dénomination commune : Rotigotine

Fabricant : U.C.B.

Forme : Timbre cutané

Teneurs : 1 mg/24 h, 2 mg/24 h, 3 mg/24 h

Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Neupro^{MC} 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 des cas modérés ou graves du syndrome des jambes sans repos (SJSR) ». Un autre agoniste dopaminergique autorisé pour le traitement de cette condition, le pramipexole à libération immédiate (Mirapex^{MC}), figure sur les listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de la rotigotine pour cette indication par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le fabricant demande l'inscription pour les personnes chez qui les agonistes de la dopamine à libération immédiate ne sont pas tolérés ou ne maîtrisent pas adéquatement les signes et les symptômes de la maladie.

Le syndrome des jambes sans repos, ou maladie de Willis-Ekbom, est un trouble neurologique assez fréquent, mais peu connu et sous diagnostiqué. Sa prévalence est estimée à 10 % de la population canadienne avec un ratio hommes/femmes de 1:2, mais seulement 3 % des personnes touchées seraient traitées (Legris 2010). Selon l'International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) (Allen 2014), cette maladie est caractérisée par un besoin irrépessible de bouger les jambes, habituellement en raison de sensations inconfortables. Ces symptômes apparaissent ou s'aggravent lors des périodes de repos ou d'inactivité, principalement en soirée ou durant la nuit, et sont soulagés, du moins partiellement, par le mouvement ou l'activité. Cette maladie peut être de forme primaire (idiopathique) ou secondaire (consécutives à un autre trouble médical) et son expression, très variable tant par la nature, l'intensité et la fréquence des symptômes, peut être influencée par des facteurs génétiques, environnementaux ou médicaux. Quelle qu'en soit la cause, elle perturbe la qualité de vie et le sommeil des personnes atteintes de façon importante et peut être source de détresse, d'incapacité à accomplir certaines activités de nature sociale ou de la vie courante en raison, notamment, de la somnolence diurne, de la fatigue et des troubles de l'humeur qui y sont associés.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les documents examinés pour évaluer la valeur thérapeutique de la rotigotine, les études de Trenkwalder (2008), de Hening (2010), d'Oertel (2008; 2011), de Benes (2012) ainsi que deux méta-analyses, l'une du groupe Cochrane (Scholz 2011) et l'autre non publiée, ont été retenues.

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).

L'étude de Trenkwalder est un essai réalisé dans plusieurs centres européens, contrôlé par placebo, à répartition aléatoire et à double insu ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de trois doses fixes de rotigotine. Elle regroupe des adultes répondant aux critères diagnostiques de l'IRLSSG pour la forme idiopathique du syndrome des jambes sans repos, et qui présentent des symptômes d'intensité modérée ou grave, soit un score de 15 ou plus à l'IRLSSG *Severity Rating Scale* (IRLS) et un score de 4 ou plus à l'item 1 (gravité des symptômes) de l'échelle *Clinical Global Impressions* (CGI). L'essai préalable d'un traitement dopaminergique n'est pas nécessaire à l'admissibilité, mais pour les patients qui en ont déjà fait l'essai, seuls ceux ayant obtenu une réponse positive sont inclus dans l'étude. Les sujets sont répartis pour recevoir l'un des traitements suivants : la rotigotine 1 mg/24 h, la rotigotine 2 mg/24 h, la rotigotine 3 mg/24 h ou un placebo. L'étude est précédée d'une période de sevrage de quatre semaines et d'une période de titration de trois semaines, afin de parvenir graduellement aux doses de 2 mg/24 h et de 3 mg/24 h de rotigotine. Après six mois, deux paramètres d'évaluation principaux sont utilisés pour apprécier l'efficacité des traitements, soit la variation, comparativement aux valeurs initiales, du score total de l'échelle IRLS et du score de l'item 1 de l'échelle CGI. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude de Trenkwalder (2008)

	Rotigotine 1 mg/24 h (n = 112)	Rotigotine 2 mg/24 h (n = 109)	Rotigotine 3 mg/24 h (n = 112)	Placebo (n = 114)
PARAMÈTRES D'ÉVALUATION PRINCIPAUX^a : Différence entre les résultats à 6 mois et les valeurs initiales ^b				
Score total IRLS ^c – moyenne	-13,7	-16,2	-16,8	-8,6
Différence p/r au placebo	-5,1 ^e	-7,5 ^e	-8,2 ^e	s.o.
Score CGI-item 1 ^d - moyenne	-2,09	-2,41	-2,55	-1,34
Différence p/r au placebo	-0,76 ^e	-1,07 ^e	-1,21 ^e	s.o.
PARAMÈTRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES : Résultats à 6 mois				
Score total IRLS ^c - % de répondants ^f	51,8 %	57,8 %	55,4 %	25,4 %
Score total IRLS ^c - % de rémission ^g	41,1 %	45,9 %	47,3 %	22,8 %
Score CGI-item 1 ^d - % de répondants ^f	50,9 %	53,2 %	61,6 %	31,6 %

a Analyse statistique portant sur l'échantillon complet (*full set analysis*). L'imputation des données manquantes est fondée sur le rapport prospectif de la dernière observation (LOCF).

b Calculée selon la méthode des moindres carrés

c L'IRLSSG *Severity Rating Scale*, soit 10 questions cotées de 0 à 4 qui évaluent la fréquence, l'intensité et l'effet des symptômes sur le sommeil et la vie quotidienne. Le score augmente avec la gravité des symptômes; ils sont graves si le score se situe entre 21 et 30.

d Le score *Clinical Global Impressions*-item 1 est une évaluation par le médecin de la gravité des symptômes du patient sur une échelle de 1 (normal) à 7 (extrêmement malade).

e Différence statistiquement significative par rapport au groupe recevant le placebo

f Proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 50 % pour le score précité

g Proportion de patients ayant obtenu un score total à l'échelle IRLS de 10 ou moins

s.o. Sans objet

Les caractéristiques de base des patients de chaque groupe sont similaires et la population de cette étude est bien représentative de la clientèle visée par l'indication. En effet, les valeurs initiales, soit une moyenne de 28 points pour le score total de l'IRLS et de 5 points pour l'item 1 du CGI, indiquent que les participants ont des symptômes graves. Il s'agit d'une étude de bonne qualité, dont les paramètres d'évaluation sont adéquats et qui, en dépit d'un effet placebo important, offre une démonstration claire de l'efficacité de la rotigotine aux 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).

recommandées. En effet, une différence absolue de 6 points, pour le score total de l'IRLS, est jugée cliniquement significative (Trenkwalder 2007). Quant à l'ampleur de l'effet placebo observé durant cette étude, elle ne serait pas surprenante. En effet, les auteurs d'une méta-analyse (Fulda 2008) évaluant l'effet placebo mesuré durant des études portant sur le syndrome des jambes sans repos font état de l'importance de cet effet lorsqu'il est associé à l'utilisation du score IRLS, tandis qu'il est de moindre ampleur selon d'autres échelles. Le caractère subjectif et multidimensionnel de ce paramètre le rendrait plus sensible à cet effet. De plus, en raison de sa nature fluctuante et épisodique, le syndrome des jambes sans repos prédisposerait aussi à une sensibilité accrue à l'effet des traitements et du placebo (Fulda; Walters 2014). Pour conclure, il aurait été intéressant de pouvoir apprécier l'efficacité comparative des trois doses de rotigotine.

Au chapitre de l'innocuité, on rapporte au moins un effet indésirable chez 73 % des sujets recevant la dose de 1 mg/24 h de rotigotine, chez 80 % des sujets des groupes recevant les doses de 2 mg/24 h ou de 3 mg/24 h, comparativement à 55 % des patients du groupe placebo. On note une augmentation de la fréquence des effets indésirables graves et de ceux ayant mené à l'arrêt du traitement avec l'augmentation de la dose de rotigotine. Parmi les effets indésirables les plus souvent rapportés avec la rotigotine on trouve les effets caractéristiques des agonistes dopaminergiques, soit les nausées, les céphalées, la fatigue et la sécheresse buccale. Toutefois, ce sont les réactions cutanées sur le site d'application du timbre qui sont le plus fréquemment rapportées avec la rotigotine, soit dans une proportion de 35 %, 41 % et 52 % pour les doses de 1 mg/24 h, 2 mg/24 h et 3 mg/24 h, respectivement, comparativement à 2 % pour le groupe placebo. Ces réactions ont été jugées graves chez 6 patients des groupes rotigotine et ont mené à l'arrêt du traitement, mais elles se seraient résolues rapidement, sans autre intervention. En fait, de 25 à 40 patients des groupes rotigotine et 49 sujets du groupe placebo n'ont pas terminé l'étude. Les effets indésirables sont le plus souvent invoqués pour justifier l'abandon du traitement avec la rotigotine alors que les retraits du groupe placebo sont majoritairement causés par un manque d'efficacité.

Le devis de l'étude de Hening, réalisée dans plusieurs centres aux États-Unis, est semblable à celui de la précédente : les patients sont sélectionnés de la même façon et les paramètres d'évaluation sont similaires. Cette étude inclut cependant un groupe supplémentaire recevant une dose de 0,5 mg/24 h de rotigotine. Les résultats obtenus pour ce groupe ne sont pas retenus pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de la rotigotine puisque cette posologie n'est pas approuvée par Santé Canada. Les principaux résultats de l'étude de Hening sont présentés dans le tableau suivant.

<p>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).</p>

Principaux résultats de l'étude de Hening (2010)

	Rotigotine 1 mg/24 h (n = 99)	Rotigotine 2 mg/24 h (n = 95)	Rotigotine 3 mg/24 h (n = 103)	Placebo (n = 99)
PARAMÈTRES D'ÉVALUATION PRINCIPAUX^a : Différence entre les résultats à 6 mois et les valeurs initiales ^b				
Score total IRLS ^c – moyenne	-11,2	-13,5	-14,2	-9,0
Différence p/r au placebo	-2,3	-4,5 ^e	-5,2 ^e	s.o.
Score CGI-item 1 ^d - moyenne	-1,72	-2,05	-2,31	-1,40
Différence p/r au placebo	-0,32	-0,65 ^e	-0,9 ^e	s.o.
PARAMÈTRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES : Résultats à 6 mois				
Score total IRLS ^c - % de répondants ^f	51,5 %	60,0 %	67,0 %	37,4 %
Score total IRLS ^c - % de rémission ^g	49,5 %	53,7 %	62,1 %	32,3 %
Score CGI-item 1 ^d - % de répondants ^f	46,5 %	52,6 %	59,2 %	30,3 %

a Analyse statistique portant sur l'échantillon complet (*full set analysis*). L'imputation des données manquantes est fondée sur le rapport prospectif de la dernière observation (LOCF).

b Calculée selon la méthode des moindres carrés

c L'*IRLSSG Severity Rating Scale*, soit 10 questions cotées de 0 à 4 qui évaluent la fréquence, l'intensité et l'effet des symptômes sur le sommeil et la vie quotidienne. Le score augmente avec la gravité des symptômes; ils sont graves si le score se situe entre 21 et 30.

d Le score *Clinical Global Impressions*-item 1 est une évaluation par le médecin de la gravité des symptômes du patient sur une échelle de 1 (normal) à 7 (extrêmement malade).

e Différence statistiquement significative par rapport au groupe recevant le placebo

f Proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 50 % pour le score précité

g Proportion de patients ayant obtenu un score total à l'échelle IRLS de 10 ou moins

s.o. Sans objet

L'analyse des caractéristiques initiales des patients montre que la répartition des sujets est adéquate. Ceux-ci présentent des symptômes graves, comme en témoigne le score d'environ 23 points obtenu pour l'IRLS et, selon le score de l'item 1 du CGI, de 4,7 points, ils sont au moins modérément atteints. Cependant, ces résultats portent à croire que la population de l'étude de Hening est, de façon générale, moins gravement atteinte que celle de l'étude de Trenkwalder. De plus, la population de l'étude de Hening est majoritairement composée de patients ayant été récemment diagnostiqués. En fait, il s'agit d'un premier traitement dopaminergique pour près de 64 % des sujets de cette étude alors que c'était le cas pour 30 % des patients de l'étude de Trenkwalder. L'étude de Hening est de bonne qualité, mais ses conclusions sont moins solides que celles de l'étude précédente. D'une part, les auteurs ne sont pas parvenus à démontrer la supériorité de la dose de 1 mg/24 h de rotigotine par rapport au placebo et d'autre part, l'effet clinique de la rotigotine sur l'amélioration est modeste. Du reste, l'effet placebo observé durant cette étude est supérieur à celui mesuré durant l'étude précédente.

Selon les auteurs, ces disparités s'expliquent par la présence, dans l'étude de Hening, d'une plus grande proportion de patients récemment diagnostiqués et de symptômes un peu moins graves au départ. De plus, ils soulignent le fait que la publicité était la principale source de recrutement pour l'étude américaine et que ceci peut avoir contribué à la sélection de patients moins malades. Une analyse de sous-groupe a été produite *a posteriori* afin d'appuyer l'hypothèse selon laquelle la présence d'une plus grande proportion de patients récemment diagnostiqués a nui à l'atteinte de leurs objectifs. Les résultats descriptifs confirment que les patients récemment diagnostiqués ont eu une meilleure réponse avec le placebo que les

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).

patients déjà traités. À la lumière des conclusions émises par Fulda et Walters, l'INESSS décèle, parmi ces résultats, l'indice de la sensibilité accrue à l'effet des traitements inhérente au syndrome des jambes sans repos. Rappelons que la sensibilité à l'effet des traitements serait causée par sa présentation fluctuante et épisodique, laquelle doit être particulièrement anxiogène pour des patients récemment diagnostiqués.

Sur le plan de l'innocuité, le profil d'effets indésirables de la rotigotine est semblable à celui de l'étude précédente. Cependant, on remarque avec étonnement que l'incidence des effets indésirables, qu'ils soient jugés graves ou non, est sensiblement la même pour les groupes recevant la rotigotine ou le placebo. En effet, entre 88 % et 90 % des sujets des groupes rotigotine ont rapporté au moins un effet indésirable, lequel était grave dans une proportion de 2 % à 6 %, comparativement à 84 % des sujets du groupe placebo, dont 4 % sont jugés graves. Toutefois, comparativement au placebo, les effets indésirables associés à la rotigotine ont plus souvent mené à l'arrêt des traitements et la fréquence de ces abandons augmente avec la dose. Au final, entre 36 et 46 patients des groupes recevant la rotigotine n'ont pas terminé l'étude comparativement à 33 sujets du groupe placebo. Pour la rotigotine, ces abandons demeurent le plus souvent justifiés par la présence d'effets indésirables, mais pour le groupe placebo, en contradiction avec l'étude de Trenkwalder, le manque d'efficacité n'est plus le premier motif d'abandon. En fait, 8 sujets n'ont pas terminé l'étude pour cette raison alors que 9 autres ont plutôt retiré leur consentement.

Dans l'ensemble, les résultats des études de Trenkwalder et de Hening démontrent que la rotigotine, aux doses quotidiennes recommandées, est plus efficace que le placebo pour réduire les signes et les symptômes des cas modérés ou graves du syndrome des jambes sans repos.

Résultats à long terme

La publication d'Oertel (2011) présente les résultats d'une étude de prolongation de 5 ans, à devis ouvert. La population à l'étude provient d'un essai pilote de 6 semaines (Oertel 2008) ayant pour objectif d'identifier les doses efficaces de rotigotine en comparant l'efficacité de doses allant de 0,5 mg/24 h à 4 mg/24 h à celle d'un placebo. À l'exception du critère de gravité des symptômes selon l'item 1 du CGI, les sujets de cette étude répondent aux mêmes critères de sélection que ceux des essais précédents. Tous les patients ayant terminé l'essai à double-insu ont la possibilité de participer à l'étude de prolongation durant laquelle tous les patients reçoivent la rotigotine. Après une période de sevrage, la rotigotine est titrée sur 4 semaines jusqu'à concurrence de 4 mg/24 h et les doses optimales individuelles sont déterminées à partir des scores obtenus pour l'index thérapeutique du CGI, soit une mesure de l'efficacité clinique et des effets indésirables. Des ajustements de dose étaient possibles par la suite, à la discrétion de l'investigateur. Les patients sont rencontrés chaque mois la première année, puis tous les 3 mois les années suivantes. L'un des principaux objectifs de cette étude est d'évaluer l'innocuité de la rotigotine.

Cette étude regroupe 295 patients provenant de 33 sites cliniques européens. La plupart (84 %) ont déjà reçu un traitement dopaminergique et selon la moyenne du score total de l'IRLS, de 27,8 points, leurs symptômes sont graves. La distribution des doses de rotigotine, au départ, est de 8 %, 18 %, 27 %, 19 % et 27 % pour les doses de 0,5 mg/24 h, 1 mg/24 h, 2 mg/24 h, 3 mg/24 h et 4 mg/24 h, respectivement. Après 5 ans, elle est de 5 %, 7 %, 20 %, 20 % et 49 %, respectivement. Une forte proportion de patients (57 %) n'a pas terminé l'essai de 5 ans, principalement en raison d'un effet indésirable (30 %), mais aussi pour manque d'efficacité

<p>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).</p>

(11 %). Cependant, l'INESSS juge préoccupant que près de la moitié des sujets ayant terminé l'étude de prolongation reçoivent une dose de 4 mg/24 h. L'utilisation d'une posologie dépassant la dose maximale recommandée de 3 mg/24 h pourrait être l'indice d'une possible diminution de l'effet du traitement ou l'apparition du phénomène d'augmentation.

Phénomène d'augmentation

Selon le critère défini par l'Institut Max Planck (Garcia-Borreguero 2007), ce phénomène est caractérisé par une intensification des symptômes pendant 5 jours d'une même semaine, par une réponse paradoxale au traitement, c'est-à-dire qu'une intensification des symptômes est observée quelques temps après l'augmentation de la dose de médicament ou qu'une amélioration de l'état du patient est observée quelques temps après l'avoir diminuée, et par l'apparition plus hâtive des symptômes durant la journée, soit en avance d'au moins 4 heures sur l'horaire habituel, avant le début du traitement. Parmi les autres manifestations du phénomène d'augmentation, on note une augmentation de la fréquence des symptômes au repos, leur apparition dans les bras ou d'autres parties du corps et une diminution de l'efficacité du traitement.

La prévalence de l'augmentation est difficile à évaluer puisque son identification est assez récente (Allen 1996), que ses symptômes peuvent être aisément confondus avec ceux de la maladie en progression ou qui est à un stade avancé, et que sa définition varie selon les études. Benes (2012) et ses collègues ont passé en revue les résultats de nombreuses études évaluant l'efficacité et l'innocuité d'agonistes dopaminergiques pour le traitement des symptômes du syndrome des jambes sans repos afin d'identifier les mesures prises pour quantifier ce phénomène et d'en déterminer la prévalence. Ils ont aussi réalisé une analyse rétrospective des résultats d'études portant sur la rotigotine à partir du critère d'augmentation défini par l'Institut Max Planck (Garcia-Borreguero 2007).

D'une part, au regard de la prévalence associée aux différents agonistes dopaminergiques, une mise en garde est exprimée à propos du manque de spécificité des critères diagnostiques utilisés, incluant celui de l'Institut Max Planck. En effet, plusieurs études rapportent des cas d'augmentation parmi les patients ayant reçu un placebo. L'augmentation étant essentiellement définie comme une complication du traitement dopaminergique, ces observations démontrent bien la nécessité de ne considérer que la différence entre le taux d'augmentation obtenu avec le médicament et celui obtenu avec le placebo. Pour conclure, considérant les différentes méthodes employées et le fait qu'aucune étude n'a été conçue pour évaluer ce phénomène, Benes rapporte les résultats d'une seule étude portant sur le pramipexole (Hogl 2011) qui montrent que la prévalence relative du phénomène d'augmentation serait de 3 % environ, six mois après le début du traitement.

D'autre part, au sujet de la rotigotine, l'analyse des résultats combinés des études de Trenkwalder et de Hening indique un taux de prévalence de 1,5 %, six mois après le début du traitement, alors qu'il est estimé à 2,9 % après un an, selon les résultats d'un essai ouvert portant sur cette période. L'INESSS reste prudent au sujet de l'interprétation de données issues d'études rétrospectives en général, et plus particulièrement dans ce cas où on se questionne sur la pertinence d'utiliser des résultats à 6 mois et à 12 mois afin de déterminer la prévalence d'un événement survenant à long terme.

<p>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).</p>

Quant aux experts consultés, ils affirment qu'il s'agit d'un phénomène rare. En effet, l'utilisation de petites doses d'agonistes dopaminergiques à courte action, une fois par jour, en soirée, suffirait au contrôle des symptômes de la plupart des patients, pendant plusieurs années. Des ajustements de dose pourraient être requis par la suite, chez certains patients, mais pas nécessairement en présence de symptômes graves d'augmentation.

Notons qu'aucun cas d'augmentation n'avait été signalé dans l'étude de Trenkwalder alors que dans l'étude de Hening, 6 cas avec la rotigotine et 1 cas avec le placebo ont été identifiés *a posteriori*. Finalement, 15 cas d'augmentation cliniquement significative ont été rapportés dans l'étude d'Oertel (2011) chez les patients recevant la rotigotine aux doses recommandées et 24 cas chez les patients recevant la dose de 4 mg/24 h. Douze patients ont abandonné l'étude pour cette raison dont 8 recevaient la dose de 4 mg/24 h.

Les causes exactes du phénomène d'augmentation demeurent inconnues. Cependant, l'identification de facteurs de risque a mené à l'élaboration de stratégies de traitement préventives. L'une d'elles, largement acceptée, est de favoriser l'utilisation de petites doses d'agonistes dopaminergiques (Garcia-Borreguero 2015), ce que tend à appuyer les résultats d'Oertel (2011) qui montrent bien qu'au-delà des doses recommandées, les risques outrepassent les bénéfices anticipés.

Une autre stratégie, dont l'efficacité reste à démontrer, consiste en l'utilisation de formes à longue action d'agonistes dopaminergiques afin de réduire la fréquence de l'augmentation (Garcia-Borreguero 2015). Le fabricant fait valoir les avantages que pourrait présenter, dans ce contexte, son timbre de rotigotine comparativement au pramipexole à libération immédiate. Citant les résultats de deux études rétrospectives fondées sur l'analyse de dossiers médicaux (Silber 2003, Winkelman 2004), il estime que près d'un tiers des patients traités avec le pramipexole sont touchés par ce problème et que des symptômes d'augmentation seraient présents dès six mois après le début du traitement. Ces études étant antérieures à l'énoncé du critère d'augmentation de l'Institut Max Planck, la fréquence de l'augmentation y était évaluée différemment et selon une définition propre à chaque étude. Eu égard à ce qui précède, le fabricant accorde à son produit un bénéfice qui n'est pas appuyé par des données probantes.

Comparaison indirecte avec d'autres agonistes dopaminergiques

En l'absence d'étude de comparaison directe opposant la rotigotine à un autre agoniste dopaminergique, l'INESSS a évalué les résultats d'une méta-analyse Cochrane. L'analyse de Scholz a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des agonistes dopaminergiques pour le traitement des symptômes du syndrome des jambes sans repos. Elle passe en revue toutes les études contrôlées, à répartition aléatoire et à double-insu d'au moins une semaine, disponibles jusqu'en décembre 2008. Les résultats de 38 études sont retenus, dont 35 études contrôlées par placebo. À l'exception d'une seule, ces études incluent des patients atteints de la forme idiopathique du syndrome des jambes sans repos et, dans tous les cas, ceux-ci présentent des symptômes d'intensité modérée à très grave (scores moyens de l'IRLS de 21 à 31,5, selon les études). Cinq études portant sur la rotigotine sont incluses dans l'analyse de Scholz, dont trois ont été décrites précédemment : les études de Trenkwalder, de Hening et de Oertel (2008). On compte également 10 études portant sur le pramipexole et 12 sur le ropinirole. Les résultats de cette méta-analyse de bonne qualité confirment la supériorité des agonistes dopaminergiques sur le placebo avec une réduction supplémentaire de l'intensité des symptômes de 5,7 points selon le score IRLS. Cependant, aucune différence significative n'est observée entre les

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).
--

traitements, ce qui porte à croire que ceux-ci sont d'efficacité semblable. D'ailleurs, ces résultats sont appuyés par ceux d'une méta-analyse en réseau non publiée, soumise par le fabricant. À la lumière de ce qui précède et de l'avis des experts consultés, l'INESSS estime que l'efficacité de la rotigotine est semblable à celle des autres agonistes dopaminergiques utilisés pour le traitement du syndrome des jambes sans repos, dont le pramipexole. Cependant, en plus des effets indésirables normalement attendus avec cette classe de médicaments, la rotigotine entraîne de nombreuses réactions au site d'application du timbre.

Besoin de santé

Le traitement des signes et symptômes du syndrome des jambes sans repos est principalement fondé sur l'utilisation de traitements dopaminergiques. Puisque les symptômes apparaissent généralement en fin de soirée et durant la nuit, la plupart des patients sont soulagés par la prise d'une seule dose d'une formule à courte action d'agoniste dopaminergique, quelques heures avant le coucher. Cependant, l'usage de la lévodopa est déconseillé en raison de l'apparition fréquente du phénomène d'augmentation, une complication majeure du traitement dopaminergique à long terme, décrite précédemment et dont on ignore les causes exactes.

L'INESSS reconnaît que le phénomène d'augmentation peut être une importante source de perturbation et d'inconfort. Bien qu'on dispose déjà de stratégies de traitement permettant d'atténuer les effets de ce phénomène, l'identification de médicaments ne le causant pas, ou très peu, est souhaitable. Cependant, on ne dispose actuellement d'aucune information permettant d'affirmer que l'utilisation des timbres de rotigotine comble ce besoin de santé.

En conclusion, les résultats d'études cliniques démontrent que la rotigotine, aux doses quotidiennes recommandées, est plus efficace que le placebo pour réduire les signes et les symptômes des cas modérés ou graves du syndrome des jambes sans repos. De plus, l'INESSS considère que son efficacité est semblable à celle des agonistes dopaminergiques à libération immédiate. Cependant, en plus des effets indésirables normalement attendus avec cette classe de médicaments, la rotigotine est associée à de nombreuses réactions cutanées au site d'application du timbre. Par ailleurs, on ne reconnaît pas d'avantage à la rotigotine quant à la diminution de la fréquence du phénomène d'augmentation. Néanmoins, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la rotigotine pour le traitement, chez l'adulte, des signes et des symptômes des cas modérés ou graves du syndrome des jambes sans repos de forme idiopathique.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le coût de traitement mensuel avec la rotigotine à une posologie journalière de 1 mg/24 h à 3 mg/24 h varie de ■ \$ à ■ \$. Ce coût est supérieur à celui du pramipexole qui se situe entre 17 \$ et 58 \$ lorsqu'il est administré quotidiennement à une dose variant de 0,125 mg à 0,75 mg, soit les doses les plus utilisées. Il en est de même avec le ropinirole dont le coût varie de 17 \$ à 36 \$ selon qu'il est administré en une ou plusieurs doses.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée de minimisation des coûts est évaluée, basée sur l'hypothèse d'une efficacité similaire de la rotigotine et du pramipexole chez les sujets atteints du syndrome des jambes sans repos modéré ou grave. Cette dernière :

- porte sur un horizon temporel d'un an;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité provenant d'une méta-analyse en réseau non publiée;

<p>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).</p>

- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle les coûts directs en médicaments et en visites médicales associées au phénomène d'augmentation sont considérés.

Analyse de minimisation des coûts comparant la rotigotine au pramipexole utilisé pour le traitement du syndrome des jambes sans repos

	Fabricant ^a	INESSS ^b
Médicaments	Coût d'usage ^c	Coût de traitement mensuel
Rotigotine	\$	De \$ à \$
Pramipexole	\$	De 17 \$ à 58 \$
Différentiel de coût	\$	De \$ à \$

a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de février 2015 ou selon le prix soumis par le fabricant, incluant celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

b Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de février 2015 ou selon le prix soumis par le fabricant, excluant celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

c Le coût d'usage inclut non seulement celui en médicaments, mais aussi celui en visites médicales associées au phénomène d'augmentation.

De l'avis de l'INESSS, le devis de cette étude n'est pas optimal. Il reconnaît que la rotigotine a une efficacité semblable à celle du pramipexole. Toutefois, en plus des effets systémiques attendus avec les agonistes de la dopamine, la rotigotine occasionne des réactions au site d'application. Il est important de mentionner que le plus faible nombre de visites médicales accordé à la rotigotine au regard du phénomène d'augmentation n'a pas été retenu. En effet, cet avantage est documenté par une comparaison indirecte sans ajustement de faible niveau de preuve. Il en résulte que l'INESSS a comparé le coût de traitement mensuel avec la rotigotine à celui avec le pramipexole. Puisqu'elle est beaucoup plus coûteuse que son comparateur et qu'elle présente une innocuité moins favorable, la rotigotine ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement du syndrome des jambes sans repos modéré ou grave.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Le fabricant suggère que l'utilisation du timbre soit réservée aux patients chez qui les agonistes de la dopamine à libération immédiate ne sont pas tolérés ou ne maîtrisent pas adéquatement les signes et les symptômes de la maladie. Or, ayant précédemment remarqué que, mises à part les réactions cutanées au site d'application du timbre, les effets indésirables attribués à la rotigotine sont ceux typiquement associés à l'utilisation des agonistes dopaminergiques, on s'explique difficilement comment l'intolérance à l'un de ces agents pourrait justifier l'utilisation d'un autre médicament de la même classe pharmacologique. Par ailleurs, on ne dispose d'aucune donnée démontrant l'efficacité de la rotigotine après l'échec d'un premier traitement dopaminergique. D'ailleurs, pour les patients en ayant déjà fait l'essai, l'admissibilité aux études portant sur la rotigotine était conditionnelle à la démonstration d'une réponse positive aux agonistes dopaminergiques. Il s'agit de surcroît d'une manière probante de confirmer le diagnostic du syndrome des jambes sans repos.

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).

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS tient compte principalement des éléments suivants :

- La rotigotine, aux doses quotidiennes recommandées, est plus efficace que le placebo pour réduire les signes et les symptômes des cas modérés ou graves du syndrome des jambes sans repos.
- Son efficacité est semblable à celle des agonistes dopaminergiques à libération immédiate.
- En plus des effets indésirables normalement attendus avec cette classe de médicaments, la rotigotine entraîne de nombreuses réactions cutanées au site d'application du timbre.
- On ne reconnaît pas d'avantage à la rotigotine quant à la diminution de la fréquence du phénomène d'augmentation.
- La rotigotine n'est pas une option efficace comparativement au pramipexole, puisqu'elle est plus coûteuse, procure une efficacité semblable et a une innocuité moins favorable.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Neupro^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D, et coll.** Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860–73.
- **Allen RP, Earley CJ.** Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep*. 1996;19(3):205–13.
- **Benes H, Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, et coll.** Augmentation in the treatment of restless legs syndrome with transdermal rotigotine. *Sleep Med* 2012;13:589–97.
- **Fulda S, Wetter TC.** Where dopamine meets opioids: a meta-analysis of the placebo effect in restless legs syndrome treatment studies. *Brain* 2008;131:902-17.
- **Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R, et coll.** Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med*.2007;8(5):520–30.
- **Garcia-Borreguero D, Allen RP, Silber MH et coll.** White paper summary of recommendations for the prevention and treatment of RLS/WED augmentation. A combined task force of the IRLSSG, EURLSSG and the RLS-foundation. May 2015 [En ligne. Page consultée le 16 juillet 2015] : <http://irlssg.org/augmentation/>
- **Hening WA, Allen RP, Ondo WG, et coll.** Rotigotine improves restless legs syndrome: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial in the United States. *Mov Disord* 2010;25(11):1675-83.
- **Hogl B, Garcia-Borreguero D, Trenkwalder C, et coll.** Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2011;12(4):351–60.
- **Legris ME, Morin ME.** Le syndrome des jambes sans repos. *Québec Pharmacie* 2010;57(3): 31-8.
- **Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, et coll.** Efficacy of rotigotine transdermal system in severe restless legs syndrome: A randomized, double-blind, placebo controlled, six-week dose-finding trial in Europe. *Sleep Med* 2008;9(3):228-39.
- **Oertel W, Trenkwalder C, Benes H, et coll.** Long-term safety and efficacy of rotigotine transdermal patch for moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: a 5-year open-label extension study. *Lancet Neurol* 2011;10(8):710-20.
- **Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, et coll.** Dopamine agonists for restless legs syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD006009.
- **Silber MH, Girish M, Izurieta R.** Pramipexole in the management of restless legs syndrome: an extended study. *Sleep* 2003;26(7):819-21.

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).

- **Trenkwalder C, Benes H, Poewe W, et coll.** Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7(7):595-604.
- **Trenkwalder C, Kohnen R, Allen RP, et coll.** Clinical Trials in Restless Legs Syndrome—Recommendations of the European RLS Study Group (EURLSSG). *Mov Disord* 2007;22 Suppl 18:S495-504.
- **Walters AS, Frausher B, Allen R, et coll.** Review of Severity Rating Scales for Restless Legs Syndrome: Critique and Recommendations. *Mov Disord Clin Practice* 2014:317-24.
- **Winkelman JW, Johnston L.** Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;5(1):9-14.

Des références publiés 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).