CHU de Québec

ÉVALUATION DE L'ADMINISTRATION CONTINUE D'UN GEL INTESTINAL DE LÉVODOPA/CARBIDOPA POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON DE STADE AVANCÉ

Rapport d'évaluation 12-14

Unité d'évaluation des technologies
et des modes d'intervention en santé
(UETMIS)

Décembre 2014

Unité d'évaluation des technologies
et des modes d'intervention en santé
UETMIS

Évaluation de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa pour le traitement de la maladie de Parkinson de stade avancé

Rapport d'évaluation 12-14

préparé par

Sylvain L'Espérance, Ph.D.

Geneviève Asselin, M.Sc., M.B.A

Martin Coulombe, M.Sc., M.A.P.

Marc Rhainds, M.D., M.Sc., FRCPC

UETMIS, CHU de Québec

DÉCEMBRE 2014

Direction de l'évaluation, de la qualité et de la planification stratégique

www.chuq.qc.ca/fr/evaluation

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec.

COORDINATION

Dr Marc Rhainds, cogestionnaire médical et scientifique, UETMIS
M. Martin Coulombe, adjoint au directeur – module Évaluation, Direction de l'évaluation, de la qualité et de la planification stratégique (DEQPS)

SECRÉTARIAT ET MISE EN PAGE

Mme Francine Daudelin, technicienne en administration, module Évaluation, DEQPS

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité de l'UETMIS, s'adresser à :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
Hôpital Saint-François d'Assise du CHU de Québec
10, rue de l'Espinay
Québec (Québec) G1L 3L5
Téléphone : 418 525-4444 poste 54682
Courriel : francine.daudelin@chuq.qc.ca

Comment citer ce document :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du CHU de Québec (UETMIS-CHU de Québec). Évaluation de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa pour le traitement de la maladie de Parkinson de stade avancé – Rapport d'évaluation préparé par Sylvain L'Espérance, Geneviève Asselin, Martin Coulombe et Marc Rhainds (UETMIS 12-14) Québec, décembre 2014, XIII- 52 p.

Dans ce document, l'emploi du masculin pour désigner des personnes n'a d'autres fins que celle d'alléger le texte.

Les photos et images utilisées dans ce document sont libres de droits d'auteur.

Copyright © 2014 UETMIS - CHU de Québec.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à des fins non commerciales, à condition que la source soit mentionnée.

REMERCIEMENTS

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec remercie les personnes qui ont collaboré à la préparation de ce rapport d'évaluation en apportant leur expertise et leur point de vue.

LES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Mme Catherine Balg, conseillère cadre, Direction des soins infirmier (DSI), HEJ
Mme Marie-Elaine Blouin, pharmacienne, HEJ
Mme Martine Dallaire, adjointe au directeur volet trajectoires de soins en neurosciences, Direction clientèle – Soins intensifs, traumatologie et neurosciences, HEJ
Dre Anne-Marie Dufresne, neurologue spécialisée en trouble du mouvement, HEJ
Dr Alexandre Généreux, gastroentérologue, HEJ
Dre Mélanie Langlois, neurologue spécialisée en trouble du mouvement, HEJ
M. Jean-Philippe Richard, infirmier, HEJ
Dr Louis Verret, neurologue, HEJ

AUTRES COLLABORATEURS

Dr Sylvain Chouinard, neurologue, Unité des troubles du mouvement André Barbeau, CHUM

FINANCEMENT

Ce projet a été financé à même le budget de fonctionnement de l'UETMIS.

AVANT-PROPOS

L'UETMIS du CHU de Québec a pour mission de soutenir et de conseiller les décideurs (gestionnaires, médecins et professionnels) dans la prise de décision relative à la meilleure allocation de ressources visant l'implantation d'une technologie ou d'un mode d'intervention en santé ou la révision d'une pratique existante.

LE CONSEIL SCIENTIFIQUE DE L'UETMIS

Dr Stéphane Bergeron, directeur adjoint, Direction des services professionnels
Mme Katia Boivin, représentante du Conseil multidisciplinaire
Mme Rose-Anne Buteau, représentante de la Direction des soins infirmiers
M. Robert J. Côté, représentant du Comité des usagers
Mme Marie-Pierre Gagnon, chercheure de l'Axe Santé des populations et pratiques optimales en santé
Mme Martine Lachance, directrice, Direction clientèle - Médecine
M. Daniel La Roche, directeur, Direction de l'évaluation, de la qualité et de la planification stratégique
Dre Isabelle Marc, représentante du Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens
M. Luc Ménard, représentant du Conseil des infirmières et des infirmiers
Mme Marie-Claude Michel, pharmacienne coordonnatrice du Programme de gestion thérapeutique des médicaments
Mme Karen Samson, représentante du Service-conseil de génie biomédical
M. Stéphane Tremblay, adjoint à la directrice, représentant de la Direction des services multidisciplinaires

L'ÉQUIPE DE L'UETMIS

Mme Geneviève Asselin, agente de recherche
M. Martin Bussières, agent de recherche
M. Sylvain Bussières, agent de recherche
M. Martin Coulombe, adjoint au directeur – module Évaluation, DEQPS
Mme Francine Daudelin, technicienne en administration
Mme Renée Drolet, agente de recherche
Mme Brigitte Larocque, agente de recherche
M. Sylvain L'Espérance, agent de recherche
M. Marc-André Pellerin, ergothérapeute, agent de recherche
Dr Marc Rhainds, cogestionnaire médical et scientifique des activités d'ETMIS

Ce document présente les informations répertoriées au 25 septembre 2014 pour les volets efficacité et innocuité selon la méthodologie de recherche documentaire développée. Ces informations ne remplacent pas le jugement du clinicien. Elles ne constituent pas une approbation ou un désaveu du mode d'intervention ou de l'utilisation de la technologie en cause.

Ce document n'engage d'aucune façon la responsabilité du CHU de Québec, de son personnel et des professionnels à l'égard des informations transmises. En conséquence, les auteurs, le CHU de Québec, les membres du groupe de travail de même que les membres du Conseil scientifique de l'UETMIS ne pourront être tenus responsables en aucun cas de tout dommage de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation ou de l'interprétation de ces informations.

DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit d'intérêts n'a été rapporté.

SOMMAIRE

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative qui se manifeste principalement par des mouvements involontaires, de la rigidité musculaire et des tremblements. Pour les personnes atteintes de cette maladie à un stade avancé, peu d'options thérapeutiques sont disponibles afin de maîtriser adéquatement leurs symptômes. L'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa à l'aide d'une sonde installée par gastroscopie endoscopique percutanée (GEP), pourrait s'avérer une avenue intéressante pour réduire les fluctuations motrices reliées à la prise orale de ce médicament. Un projet d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) a été entrepris au CHU de Québec afin de réviser les preuves relatives à l'efficacité, à l'innocuité et à la sécurité de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa chez les personnes atteintes de la MP de stade avancé.

Peu de données probantes de qualité ont été recensées. Toutefois, les résultats des études retenues suggèrent que l'administration continue du gel intestinal lévodopa/carbidopa pourrait être efficace pour réduire la durée quotidienne des périodes où les symptômes ne sont pas contrôlés par la médication (période OFF) de même que les complications motrices liées à la médication. Les résultats suggèrent également une amélioration possible de la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie de Parkinson à un stade avancé. L'analyse des résultats indique que cette intervention est associée à une fréquence élevée d'évènements indésirables mais dont la majorité est de faible gravité. L'introduction du gel intestinal de lévodopa/carbidopa dans l'arsenal thérapeutique disponible au CHU de Québec pour le traitement de la MP de stade avancé nécessiterait d'optimiser les pratiques actuelles et de mettre en place de nouvelles mesures afin de limiter les impacts organisationnels et financiers.

En appréciant l'ensemble des données probantes, l'UETMIS recommande d'introduire, à titre de pratique innovante, l'utilisation d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa en tant que médicament de nécessité médicale pour la prise en charge des personnes rencontrant les critères diagnostiques de la maladie de Parkinson de stade avancé. Il s'agit de patients répondant à la lévodopa et dont la maîtrise des fluctuations motrices et des hyper/dyskinésies invalidantes et graves est insatisfaisante suivant l'administration d'autres associations de médicaments antiparkinsoniens et qui ne présentent aucun problème psychiatrique cliniquement significatif. Cette pratique devra être encadrée afin de documenter, au cours des deux premières années de son introduction, les bénéfices pour le patient, la fréquence des évènements indésirables et leurs conséquences, de même que les impacts sur les ressources du CHU de Québec et ses partenaires. L'UETMIS recommande que l'expérience d'utilisation du gel intestinal de lévodopa/carbidopa soit révisée après la première année d'introduction pour permettre d'effectuer, au besoin, certains ajustements dans la prise en charge des patients traités puis, qu'elle soit réévaluée à la fin de la deuxième année afin de revoir sa pertinence comme traitement offert au CHU de Québec.

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES

COMT	Catéchol-O-méthyl transférase
DC-SITN	Direction clientèle – Soins intensifs, traumatologie et neurosciences
ECR	Essai clinique randomisé
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
FDA	*Food and Drug Administration*
GEP	Gastrostomie endoscopique percutanée
HEJ	Hôpital de l'Enfant-Jésus
IICLC	Infusion intestinale continue de lévodopa et de carbidopa
MAO-B	Monoamine oxydase B
MAUDE	*Manufacturer and User Facility Device Experience*
MP	Maladie de Parkinson
PDQ-39	*Parkinson Disease Questionnaire* – 39
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
SCP	Stimulation cérébrale profonde
UPDRS	*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS III
AVANT-PROPOS IV
SOMMAIRE V
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES VI
RÉSUMÉ IX
1. INTRODUCTION 1
2. QUESTIONS DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION 2
2.1 QUESTION DÉCISIONNELLE 2
2.2 QUESTIONS D'ÉVALUATION 2
3. MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION 3
3.1 ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ, DE L'INNOCUITÉ ET DE LA SÉCURITÉ 3
3.1.1 RECHERCHE DOCUMENTAIRE 3
3.1.2 SÉLECTION DES ÉTUDES 3
3.1.3 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ ET EXTRACTION DES DONNÉES 3
3.2 ENQUÊTE 4
3.3 CONTEXTUALISATION 5
3.4 RÉVISION 5
4. INFORMATIONS GÉNÉRALES 6
4.1 LA MALADIE DE PARKINSON 6
4.2 PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE LA MALADIE DE PARKINSON 7
4.2.1 ADMINISTRATION CONTINUE DE LÉVODOPA/CARBIDOPA SOUS FORME DE GEL INTESTINAL 8
5. RÉSULTATS 9
5.1. EFFICACITÉ 9
5.1.1. ÉTUDES DE SYNTHÈSE 9
5.1.2. ESSAI CLINIQUE RANDOMISÉ 10
5.1.3 SÉRIES DE CAS 12
5.1.4. SYNTHÈSE ET APPRÉCIATION GLOBALE DES DONNÉES PROBANTES PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DE L'ADMINISTRATION CONTINUE D'UN GEL INTESTINAL DE LÉVODOPA/CARBIDOPA 17
5.2. INNOCUITÉ 19
5.2.1. SYNTHÈSE ET APPRÉCIATION GLOBALE DES DONNÉES PROBANTES PORTANT SUR L'INNOCUITÉ DE L'ADMINISTRATION CONTINUE D'UN GEL INTESTINAL DE LÉVODOPA/CARBIDOPA 20
5.3. GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE ET AVIS D'EXPERTS 22
5.3.1. APPRÉCIATION GLOBALE DES GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE 23
5.4. EXPÉRIENCE DE L'UNITÉ DES TROUBLES DU MOUVEMENT ANDRÉ BARBEAU 24
5.5. ÉVALUATION SOMMAIRE DES IMPACTS POTENTIELS RELIÉS À L'INTRODUCTION DU GEL INTESTINAL DE LÉVODOPA/CARBIDOPA AU CHU DE QUÉBEC 25
5.5.1. RESSOURCES HUMAINES 25
5.5.2. RESSOURCES FINANCIÈRES 25
5.5.3. CLIENTÈLE ET PROCHES AIDANTS 26
6. DISCUSSION 27

7. RECOMMANDATIONS 31
8. CONCLUSION 34
ANNEXES 35
RÉFÉRENCES 49

RÉSUMÉ

Introduction

Selon Santé Canada, l'administration continue de lévodopa et de carbidopa sous forme de gel intestinal serait indiquée pour le traitement de la maladie de Parkinson (MP) de stade avancé chez les patients répondant à la lévodopa et dont la maîtrise des fluctuations motrices et hyper/dyskinésies invalidantes et graves n'est pas satisfaisante avec les associations d'antiparkinsoniens disponibles. Avec la progression de la MP dans le temps, le patron des fluctuations motrices peut se caractériser par le passage brusque et imprévisible d'un état où les symptômes sont contrôlés par les médicaments ("ON") à une période où ils ne le sont pas ("OFF"). L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) a été sollicitée par la Direction clientèle – Soins intensifs, traumatologie et neurosciences (DC-SITN) afin d'évaluer l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa chez les patients atteints de la MP de stade avancé.

Question décisionnelle

Un gel intestinal de lévodopa/carbidopa devrait-il être administré aux patients du CHU de Québec atteints de la MP de stade avancé répondant à la lévodopa et dont la maîtrise des fluctuations motrices et hyper/dyskinésies invalidantes et graves n'est pas satisfaisante avec les associations disponibles d'antiparkinsoniens ou pour qui la stimulation cérébrale profonde n'est pas une option envisageable ?

Questions d'évaluation

1. Quelle est l'efficacité d'une administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa pour atténuer les fluctuations motrices involontaires et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de la MP de stade avancé?
2. Quelles sont les complications et les effets indésirables liés au mode d'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa ?
3. Si l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa s'avère efficace et sécuritaire, quels seraient les impacts sur les ressources du CHU de Québec (humaines et financières) découlant de l'utilisation régulière de ce traitement dans la population ciblée?

Méthodologie

Une recension des publications scientifiques a été effectuée à partir de bases de données indexées (Medline [PubMed], Embase, *Center for Reviews and Dissemination*, bibliothèque Cochrane) et de la littérature grise pour évaluer l'efficacité, l'innocuité et la sécurité d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa, administré pendant un minimum de quatre semaines, sur les fluctuations motrices involontaires et la qualité de vie comparativement à d'autres associations d'antiparkinsoniens administrés par voie orale. La recherche d'information incluait des études de synthèse, des guides de pratique, des essais cliniques randomisés (ECR) et des études observationnelles. Parmi ces dernières, seules les séries de cas prospectives incluant au moins 20 sujets ont été examinées. Les ECR, les études observationnelles, les séries de cas et les études de cas qui rapportaient un nombre de patients ayant eu des effets indésirables liés à l'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa ont été considérés pour ce volet. Les documents rédigés en français ou en anglais, publiés depuis le 1er janvier 2000 jusqu'au 25 septembre 2014, ont été inclus. Les bibliographies des articles consultés ont aussi été examinées. Les bases de données MAUDE et MedEffet ont été consultées pour la recherche d'évènements indésirables liés au mode d'administration du médicament. Deux évaluateurs ont procédé de manière indépendante à la sélection, à l'évaluation de la qualité des documents et à l'extraction des données. Les désaccords ont été résolus avec l'implication d'un troisième évaluateur.

Les pratiques opérationnelles en lien avec l'administration d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa ont été documentées par le biais d'une enquête téléphonique menée auprès d'un centre hospitalier québécois ayant introduit cette intervention au cours des dernières années.

La démarche d'évaluation a été réalisée en collaboration avec un groupe de travail composé d'experts du CHU de Québec. Ces échanges ont contribué à la compréhension du contexte de l'établissement, à l'identification des aspects organisationnels à considérer ainsi qu'à l'élaboration des constats et des recommandations. Le rapport a été révisé par les membres du groupe de travail. Il a été révisé et adopté par le Conseil scientifique de l'UETMIS.

Résultats portant sur l'efficacité

Au total, 1504 publications ont été sélectionnées et évaluées pour leur éligibilité. Les documents inclus consistent en deux guides de pratique, trois avis d'experts, un ECR et cinq séries de cas prospectives.

Études originales

L'ECR d'Olanow *et al.* visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa via une sonde intrajéjunale percutanée chez des adultes atteints de la MP à un stade avancé présentant des périodes OFF ne pouvant pas être contrôlées de façon satisfaisante avec une thérapie médicale optimisée. Au total, 71 personnes éligibles provenant de 26 centres hospitaliers américains, allemands et néo-zélandais ont été assignées de façon aléatoire à recevoir l'intervention (capsules placebo + gel intestinal de lévodopa/carbidopa) ou le comparateur (lévodopa/carbidopa sous forme de capsules à libération immédiate + gel intestinal placebo). Les résultats de cette étude montrent que l'administration continue du gel intestinal de lévodopa/carbidopa serait associée, après trois mois de suivi, à des bénéfices notamment sur la durée des périodes ON et OFF et sur la qualité de vie. Toutefois, la validité de cette étude est limitée par sa courte durée, la présence possible d'un biais de sélection et d'un conflit d'intérêts.

Les résultats des cinq séries de cas prospectives sont en général cohérents avec ceux observés dans l'ECR d'Olanow *et al.* Dans ces études, une similarité dans de l'âge des sujets (approximativement 60 ans et plus) et de la durée de la maladie (12 ans et plus) est observable. Certains résultats suggèrent toutefois que l'effet du traitement serait moindre pour des suivis de 24 mois et plus. Cependant, en l'absence d'un groupe de comparaison, il n'est pas possible de déterminer si l'efficacité pourrait être influencée par l'évolution naturelle de la maladie ou par d'autres facteurs tels que la durée du traitement, la dose quotidienne reçue ou les outils de mesure utilisés. Au niveau méthodologique, les séries de cas retenues présentent plusieurs limites, soit des pertes au suivi élevées (0 % à 45 %), aucun ajustement des résultats pour les variables confondantes, la présence de conflits d'intérêts potentiels et l'utilisation de différents outils de mesure pour évaluer l'efficacité de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa. À noter que la majorité des pertes au suivi observées dans les séries de cas étaient liées à la survenue d'évènements indésirables.

Globalement, les données probantes portant sur l'efficacité de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa suggèrent que ce médicament pourrait permettre de réduire la durée des périodes OFF et d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de la MP de stade avancé. Toutefois, bien qu'une diminution statistiquement significative soit observée, la signification clinique de ces changements demeure inconnue.

Résultats portant sur l'innocuité liée au mode d'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa

La stratégie de recherche utilisée pour la recension des documents portant sur l'innocuité de l'administration continue de lévodopa/carbidopa a permis de répertorier 2109 publications. Les documents inclus consistent en un ECR, 25 séries de cas et 10 rapports de cas. Ces études font la recension des évènements indésirables survenus chez 895 patients atteints de la MP.

Les principaux problèmes en lien avec l'intervention endoscopique nécessaire pour la mise en place de la sonde via une gastrostomie sont l'infection au site de la plaie et les granulomes qui surviennent dans 11,4 % et 4,7 % des cas, respectivement. Quelques cas d'évènements indésirables graves tels que des péritonites (2,2 %), des pneumopéritoines (2,3 %) ou des décès (0,4 %) ont été rapportés avec ce mode d'administration. La fréquence de survenue de ces évènements indésirables chez les patients ayant reçu le gel intestinal de lévodopa/carbidopa est comparable à celle associée à la mise en place d'une sonde par gastrostomie endoscopique percutanée pour d'autres indications.

Les effets indésirables reliés à la sonde servant à administrer le médicament sont la dislocation, l'occlusion, l'entortillement ou le pli, la fuite et les retraits non intentionnels. La dislocation de la sonde constitue l'évènement indésirable le plus prévalent et survient chez environ un patient sur cinq. L'étude des différentes publications en lien avec l'innocuité de cette pratique indique également qu'un même ou plusieurs évènements indésirables peuvent survenir plus d'une fois chez un même patient durant un suivi.

Guides de pratique et avis d'experts

Les guides de pratiques retenus sont de bonne qualité méthodologique mais arrivent à des conclusions divergentes. L'un d'eux suggère que l'administration duodénale de lévodopa est probablement efficace pour le traitement des fluctuations motrices et dyskinésies tandis que l'autre ne recommande pas cette intervention faute de preuves scientifiques suffisantes. Malgré leurs faiblesses méthodologiques, les avis d'experts répertoriés suggèrent que l'administration continue de ce traitement chez les personnes atteintes de la MP de stade avancé pourrait être bénéfique pour le contrôle des fluctuations motrices.

Résultats de l'enquête

L'expérience de l'Unité des troubles du mouvement André Barbeau du Centre hospitalier de l'Université de Montréal concernant l'administration d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa chez les personnes atteintes de la MP de stade avancé a été documentée dans le cadre de ce rapport d'évaluation. Une recension de l'historique d'utilisation de ce médicament dans la clinique, de la population ciblée, ainsi que des effets et complications observés chez la clientèle traitée a été réalisée. Selon le neurologue consulté, une bonne sélection des patients susceptibles de bénéficier de ce traitement constitue l'élément clé de la réussite de ce traitement. Les principaux évènements indésirables observés suivant l'administration continue du gel intestinal de lévodopa/carbidopa sont le déplacement du tube ou de la sonde et les infections de la stomie. Actuellement, une dizaine de patients reçoivent ce traitement au Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Impacts organisationnels

Il est à prévoir, dans le cadre de la planification des ressources pour l'introduction de cette nouvelle pratique au CHU de Québec, une hospitalisation d'une durée de cinq à sept jours pour chaque patient afin de procéder à la mise en place de la sonde par gastrostomie endoscopique percutanée, d'ajuster sur une base individuelle les doses de gel intestinal de lévodopa/carbidopa ainsi que d'effectuer une surveillance étroite des éventuelles complications. De même, le temps d'une infirmière clinicienne pour l'ajustement de la médication et le suivi des patients qui vont recevoir ce médicament est également à planifier. Un autre élément à prévoir dans l'organisation de services concerne la disponibilité de gastroentérologues et d'un neurologue spécialisé dans le domaine. Selon les membres experts du groupe de travail, aucun ajout de ressources humaines au CHU de Québec ne serait à prévoir par la suite puisque la clientèle visée par ce médicament fréquente déjà la Clinique du trouble du mouvement de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus. En effet, le nombre estimé de patients pouvant bénéficier de ce médicament pourrait s'établir à cinq par année.

Comme le traitement amorcé en milieu hospitalier va se poursuivre à l'extérieur de l'établissement, il est nécessaire pour le neurologue d'obtenir au préalable une autorisation de la Régie d'assurance maladie du Québec (RAMQ) pour le remboursement du gel intestinal de lévodopa/carbidopa via la mesure du patient d'exception puisque celui-ci n'est pas inscrit sur la Liste des médicaments-établissements de la RAMQ. Une entente a été conclue en novembre 2013 entre la Corporation AbbVie et le CHU de Québec. Cette entente prévoit la couverture des coûts associés à la médication lors du séjour initial en milieu hospitalier, le matériel (tubes, connecteurs, adaptateurs) requis pour la mise en place de la sonde par GEP et la pompe permettant l'administration du médicament (pompe CADD-Legacy, modèle 1400) pour un maximum de 24 patients. Toutefois, à la fin de la période de cette entente, soit un an après l'introduction initiale de la technologie, les coûts récurrents pour l'introduction de cette médication au CHU de Québec, excluant les coûts d'hospitalisation et les honoraires des médecins, s'élèveraient à 3 316 $ par patient.

Discussion

De l'information recueillie via la littérature scientifique sur l'efficacité et l'innocuité de ce mode d'administration, des échanges avec le groupe de travail interdisciplinaire, de l'expérience d'utilisation du gel intestinal de lévodopa/carbidopa ailleurs au Québec ainsi que de l'analyse des impacts organisationnels et financiers pour le CHU de Québec se dégagent les constats suivants :

1. Malgré les incertitudes, l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa semble constituer une intervention thérapeutique efficace chez les personnes atteintes de la MP de stade avancé

Les auteurs des études retenues ont conclu à l'efficacité du gel intestinal de lévodopa/carbidopa. Les résultats des études recensées suggèrent que cette intervention serait efficace pour réduire la durée des périodes OFF et les complications motrices liées à la médication, tout en améliorant la qualité de vie des personnes atteintes de MP. Cependant, aucun des auteurs des études répertoriées n'a apprécié la signification au plan clinique des variations observées. Les études primaires présentent aussi plusieurs lacunes méthodologiques en raison notamment du nombre limité de sujets étudiés, de la courte durée de suivi des patients (trois à 36 mois), du taux élevé d'abandon, des analyses statistiques non optimales et de l'apparence de conflits d'intérêts avec la Corporation AbbVie. L'ampleur et la direction de l'effet mesurées semblent varier également en fonction de la durée du suivi des patients suggérant que le bénéfice du traitement serait plus significatif dans les études où le suivi est de courte durée.

2. L'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa via une GEP : une modalité innovante mais non sans risque pour le patient

Les données probantes portant sur l'innocuité et la sécurité du mode d'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa suggèrent que ce traitement semble être sécuritaire pour le patient. Néanmoins, malgré la faible fréquence des évènements

indésirables graves, les personnes désirant entreprendre ce traitement auraient tout avantage à connaître les risques associés à cette intervention et au mode d'administration du médicament afin de pouvoir prendre une décision éclairée.

3. L'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa aux patients atteints de MP de stade avancé au CHU de Québec : une innovation à encadrer et à optimiser

En considérant l'ensemble des incertitudes, les différents éléments issus des données probantes suggèrent que, pour le moment, l'introduction du gel intestinal de lévodopa/carbidopa dans l'arsenal thérapeutique de la MP de stade avancé répond davantage aux critères d'une pratique innovante plutôt qu'à un standard de pratique. En effet, cette intervention répond à un besoin de santé et représente pour le patient une nouvelle possibilité de traitement accompagnée de bénéfices positifs. Cependant, les incertitudes liées à la démonstration de la preuve de l'efficacité du traitement et de la sécurité du mode d'administration, aux impacts potentiels de son introduction sur l'organisation des soins et à son statut réglementaire au Québec, font en sorte que l'utilisation du gel intestinal de lévodopa/carbidopa correspond à un traitement au milieu de son processus de maturation clinique. La sélection de la clientèle pouvant le plus bénéficier de ce traitement constitue un élément clé de la réussite de ce traitement. Bien qu'un cadre de sélection des patients soit bien défini par Santé Canada, d'autres critères comme la capacité du patient à gérer la pompe et la tubulure ou l'importance du réseau social autour du patient doivent aussi être pris en considération. Les données préliminaires recensées suggèrent que cette innovation aurait peu d'impact sur les ressources professionnelles en milieu hospitalier. Toutefois, la charge de travail supplémentaire associée au suivi des patients ainsi qu'à la prise en charge des évènements indésirables pourrait être plus importante que prévue. L'impact net engendré par ce médicament sur la santé du patient ainsi que sur l'organisation des services de santé est aussi un élément inconnu et non négligeable qui mérite d'être documenté.

Recommandation 1

Il est recommandé au CHU de Québec d'introduire, à titre de pratique innovante, l'utilisation d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa en tant que médicament de nécessité médicale pour la prise en charge des personnes

- rencontrant les critères diagnostiques de la maladie de Parkinson de stade avancé et,
- répondant à la lévodopa et,
- dont la maîtrise des fluctuations motrices et hyper/dyskinésies invalidantes et graves est insatisfaisante suivant l'administration d'autres associations de médicaments antiparkinsoniens et,
- ne présentant aucun problème psychiatrique cliniquement significatif.

Cette recommandation est conditionnelle au respect des éléments suivants :

- Que les patients aient accès à toute l'information nécessaire à une prise de décision éclairée et partagée relativement aux bénéfices et aux risques attendus avec l'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa, de même que sur les autres options thérapeutiques disponibles (p. ex. : la stimulation cérébrale profonde);

- Que les patients chez qui on envisage d'introduire cette intervention aient une capacité fonctionnelle et un réseau social bien développés pour prendre en charge la pompe et les diverses modalités liées à l'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa;
- Que les patients recevant cette intervention soient suivis par du personnel (infirmière clinicienne, médecin, pharmacien) formé relativement au mode d'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa;

- Que les deux premières années d'utilisation du gel intestinal de lévodopa/carbidopa puissent servir à documenter
    - les caractéristiques des patients traités
    - les bénéfices pour les patients
    - la fréquence d'évènements indésirables chez les personnes traitées et leurs implications pour le patient et le CHU de Québec
    - le taux d'abandon et les raisons sous-jacentes;
    - une estimation des coûts associés à la mise en place de la sonde requise pour l'administration du médicament et aux épisodes subséquents de consultation ou d'hospitalisation liés aux évènements indésirables;
    - l'impact du suivi des patients et de la prise en charge des évènements indésirables sur les ressources humaines.

- que les neurologues de la Clinique du trouble du mouvement de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec définissent *a priori* pour chacun des indicateurs d'efficacité une valeur de référence ou critères d'amélioration cliniquement significative;

- que l'expérience d'utilisation du gel intestinal de lévodopa/carbidopa soit révisée après la première année d'introduction par les neurologues de la Clinique du trouble du mouvement de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec et l'équipe clinico-administrative associée. Cette révision devrait être effectuée à la lumière des données cliniques et organisationnelles issues de la documentation de la pratique. Elle devrait permettre d'effectuer certains ajustements dans la prise en charge des patients traités avec ce médicament en fonction des résultats observés;

- que l'expérience d'utilisation du gel intestinal de lévodopa/carbidopa soit réévaluée à la fin de la deuxième année afin de revoir sa pertinence comme traitement offert au CHU de Québec pour les personnes atteintes de la maladie de Parkinson de stade avancé comparativement à la prise orale d'une association de lévodopa/carbidopa ou à la stimulation cérébrale profonde. Une prise de décision quant à la poursuite de l'utilisation de ce médicament au CHU de Québec devrait être sous la responsabilité du Comité clinique stratégique du CHU de Québec. Le Comité de pharmacologie du CHU de Québec devrait également être avisé de tout changement quant à l'utilisation de ce traitement.

Recommandation 2

Il est recommandé aux médecins, professionnels et chercheurs experts de la maladie de Parkinson du CHU de Québec de s'associer avec le Bureau de direction du Centre de recherche du CHU de Québec afin de soutenir le développement des structures de recherche permettant la réalisation de recherches cliniques et évaluatives sur la prise en charge des patients atteints de la maladie de Parkinson de stade avancé.

Conclusion

La revue des données probantes suggère que l'administration continue du gel intestinal de lévodopa/carbidopa est associée à des bénéfices notamment sur les fluctuations motrices involontaires et la qualité de vie des personnes atteintes de la MP de stade avancé mais que cette pratique n'est pas sans risque. Plusieurs incertitudes persistent particulièrement quant à la signification clinique des améliorations observées, aux effets à long terme pour le contrôle de la maladie et à l'efficacité relative comparativement à d'autres options thérapeutiques. L'UETMIS recommande, pour une période d'essai de deux ans, l'introduction au CHU de Québec du gel intestinal de lévodopa/carbidopa à titre de pratique innovante pour la prise en charge des personnes atteintes de la MP de stade avancé répondant à certains critères cliniques. La poursuite de l'expérience d'utilisation du gel intestinal de lévodopa/carbidopa au-delà de cette période devra être réévaluée afin de revoir sa pertinence comme traitement offert au CHU de Québec.

1. INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative qui se manifeste principalement par des mouvements involontaires, de la rigidité musculaire et des tremblements [1]. Ces mouvements sont causés principalement par des pertes progressives de cellules dopaminergiques. Les personnes atteintes de la MP présentent des symptômes moteurs et non moteurs qui, globalement, affectent leur autonomie et leur qualité de vie sur les plans personnel, social et professionnel. Lorsque le patient se trouve à un stade avancé de la maladie, la réponse aux traitements conventionnels peut devenir non satisfaisante. Différentes options de traitement peuvent être offertes aux patients dont l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa, un traitement administré par perfusion directement dans l'intestin grêle supérieur à l'aide d'une pompe portable contrôlée par le patient.

À l'hiver 2014, le Comité de pharmacologie du CHU de Québec a recommandé l'utilisation d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa (le Duodopa[MC]) comme médicament de nécessité médicale particulière pour le traitement de la MP de stade avancé répondant à la lévodopa lorsque la maîtrise des symptômes moteurs invalidants et graves n'est pas satisfaisante avec les associations disponibles d'antiparkinsoniens sous réserve d'une recommandation favorable de l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS). L'UETMIS a donc été sollicitée par la Direction clientèle – Soins intensifs, traumatologie et neurosciences (DC-SITN) afin d'évaluer les dimensions d'efficacité, d'innocuité et de sécurité en lien avec l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa chez les patients atteints de la MP de stade avancé. Il s'agit habituellement de patients dont la réponse aux autres associations d'antiparkinsoniens disponibles n'est plus satisfaisante ou pour qui la stimulation cérébrale profonde (SCP) n'est pas une option envisageable.

2. QUESTIONS DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION

2.2 Question décisionnelle

Un gel intestinal de lévodopa/carbidopa devrait-il être administré aux patients du CHU de Québec atteints de la MP de stade avancé répondant à la lévodopa et dont la maîtrise des fluctuations motrices et hyper/dyskinésies invalidantes et graves n'est pas satisfaisante avec les associations d'antiparkinsoniens disponibles ou pour qui la SCP n'est pas une option envisageable ?

2.3 Questions d'évaluation

1. Quelle est l'efficacité d'une administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa pour atténuer les fluctuations motrices involontaires et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de la MP à un stade avancé?

2. Quelles sont les complications et les effets indésirables liés au mode d'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa?

3. Si l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa s'avère efficace et sécuritaire, quels seraient les impacts sur les ressources du CHU de Québec (humaines et financières) découlant de l'utilisation régulière de ce traitement dans la population ciblée?

3. MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

3.1 Évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de la sécurité

3.1.1 Recherche documentaire

Le Tableau 1 résume les critères d'éligibilité, les limites ainsi que les indicateurs utilisés pour effectuer la recherche documentaire en lien avec les questions d'évaluation pour les volets efficacité et innocuité. Une recension des publications scientifiques a été effectuée à partir des bases de données indexées Medline (*PubMed*)*, Embase*, du *Center for Reviews and Dissemination,* de la bibliothèque *Cochrane* et de la littérature grise. Une recherche a été effectuée afin d'identifier les études de synthèse, avec ou sans méta-analyse, et les guides de pratique fondés sur les données probantes. La recherche documentaire est hiérarchisée *a priori* en fonction du niveau de preuve attribué pour chacun des types de documents (Tableau 1). La recherche passe à l'étape suivante lorsqu'il n'y a pas de document disponible ou si leur qualité méthodologique est insuffisante. Les sites Internet d'organismes en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) ainsi que ceux d'associations professionnelles ont été consultés afin de rechercher des documents pertinents au sujet d'évaluation. La liste des sites Internet des organismes et des bases de données considérés est présentée à l'Annexe 1. Les bibliographies des articles consultés ont aussi été examinées pour relever d'autres références d'intérêt. La recherche de protocoles publiés sur des essais cliniques randomisés (ECR) et des études de synthèse a été effectuée à partir de sites Internet spécialisés (Annexe 2). Les auteurs des études originales ont été contactés au besoin.

Une évaluation de la sécurité et de l'innocuité a été effectuée à partir des études retenues pour le volet efficacité de ce projet d'évaluation. De plus, une recherche complémentaire dans les bases de données Medline (*PubMed*) et *Embase* a été réalisée. Les ECR, les études observationnelles, les séries de cas et les études de cas qui rapportaient un nombre de patients ayant eu des effets indésirables ont été considérés pour ce volet. Les stratégies de recherche utilisées pour l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et de l'innocuité de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa sont présentées à l'Annexe 3. De plus, les bases de données MAUDE (*Manufacturer and User Facility Device Experience*) de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine et MedEffet[MC] de Santé Canada ont été interrogées pour compléter la recherche sur l'innocuité.

3.1.2 Sélection des études

Suivant l'application de la stratégie de recherche, une sélection des documents a été effectuée de manière indépendante par deux évaluateurs (S.L. et G.A.) à partir du titre, du résumé et, au besoin, du texte original de l'article. La conformité aux critères d'éligibilité (Tableau 1) a par la suite été évaluée par ces deux mêmes évaluateurs. L'avis d'un troisième évaluateur (M.R.) a été sollicité en cas de désaccord afin de parvenir à un consensus.

3.1.3 Évaluation de la qualité et extraction des données

La qualité des études a d'abord été évaluée de manière indépendante par deux évaluateurs (S.L. et G.A.). L'évaluation des revues systématiques et des guides de pratique a été réalisée à l'aide des grilles AMSTAR [2] et AGREE II [3], respectivement. La qualité des autres types de publications a été évaluée avec les grilles d'analyse adaptées du *COMPUS Adapted SIGN 50 Checklist* tirées du « Guide méthodologique de recherche et analyse documentaire de l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) » [4]. L'avis d'un troisième évaluateur (M.R.) a été sollicité lors de désaccords afin de parvenir à un consensus. L'extraction des données a été effectuée par deux évaluateurs indépendants (S.L. et G.A.) à l'aide d'une grille standardisée. Les études évaluées et retenues sont présentées à la section 5.1 pour le volet de l'efficacité et à la section 5.2 pour le volet de la sécurité et de l'innocuité. La liste des publications exclues ainsi que les raisons d'exclusion sont présentées à l'Annexe 4.

Tableau 1. Critères d'éligibilité, limites et indicateurs retenus

CRITÈRES D'INCLUSION	
Population	Patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé[1] répondant à la lévodopa dont la maîtrise des fluctuations motrices et hyper/dyskinésies invalidantes et graves n'est pas satisfaisante avec les associations d'antiparkinsoniens disponibles
Intervention	Traitement et forme : gel intestinal de lévodopa/carbidopa Mode d'administration : en perfusion intestinale continue dans l'intestin grêle supérieur à l'aide d'une pompe portable contrôlée par le patient Dose : ajustée selon l'état clinique du patient et selon la réponse thérapeutique optimale Durée : pendant un minimum de quatre semaines
Comparateur	Autres associations d'antiparkinsoniens administrés par voie orale
Résultats	**Dimension efficacité** *Indicateur primaire* • Fluctuations motrices involontaires évaluées à l'aide de : o Temps « OFF » (tremblement/rigidité) (journal de bord, item 39 du *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* – UPDRS) o Temps « ON » sans fluctuation motrice invalidante (journal de bord) o Temps « ON » sans fluctuation motrice (journal de bord) o Évaluation des aspects fonctionnels et cliniques de la maladie (UPDRS-sections III et IV) *Indicateur secondaire* • Qualité de vie évaluée à l'aide du : o Questionnaire validé *Parkinson Disease Questionnaire* – PDQ-39 ou PDQ-8 (score total) o Questionnaire validé UPDRS-section II o Nombre d'heures de soins prodigués par les proches aidants **Dimension sécurité et innocuité** *Indicateurs* • Complications liées à la mise en place de la sonde par gastrostomie endoscopique percutanée (GEP) (p. ex. : perforations intestinales, hémorragies, infections, péritonites) • Complications à long terme liées au mode d'administration via une sonde intestinale : o Complications liées à la sonde (p. ex. : retrait accidentel, fuite du dispositif, perforation secondaire) o Complications liées à la pompe
Types de documents	I. Rapports d'ETMIS, revues systématiques avec ou sans méta-analyse, guides de pratique fondés sur des données probantes II. Essais cliniques randomisés (ECR) III. Études observationnelles IV. Séries de cas prospectives de 20 sujets et plus V. Études de cas VI. Lignes directrices et avis d'experts
LIMITES	
Langue : français et anglais	**Période** : de janvier 2000 au 25 septembre 2014

[1] Stade avancé de la maladie de Parkinson selon la définition utilisée par les auteurs des études.

3.2 Enquête

Les pratiques opérationnelles en lien avec l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa ont été documentées par le biais d'une enquête téléphonique menée auprès d'un centre hospitalier universitaire québécois ayant introduit cette intervention au cours des dernières années. Le schéma d'entrevue utilisé est présenté à l'Annexe 5.

3.3 Contextualisation

La démarche d'évaluation a été réalisée en collaboration avec un groupe de travail interdisciplinaire. La composition de ce groupe de travail est présentée à la page iii. Les membres du groupe de travail ont participé à l'identification des enjeux et des dimensions à considérer pour la recherche d'informations ainsi qu'à la synthèse des connaissances issues de la démarche d'évaluation. Ces échanges ont également contribué à la compréhension du contexte de l'établissement, à l'identification des aspects organisationnels à considérer et à l'élaboration des recommandations.

3.4 Révision

Le rapport d'évaluation a été révisé par les membres du groupe de travail (voir la section « Remerciements »). Il a été révisé et adopté par le Conseil scientifique de l'UETMIS lors de sa réunion du 25 novembre 2014.

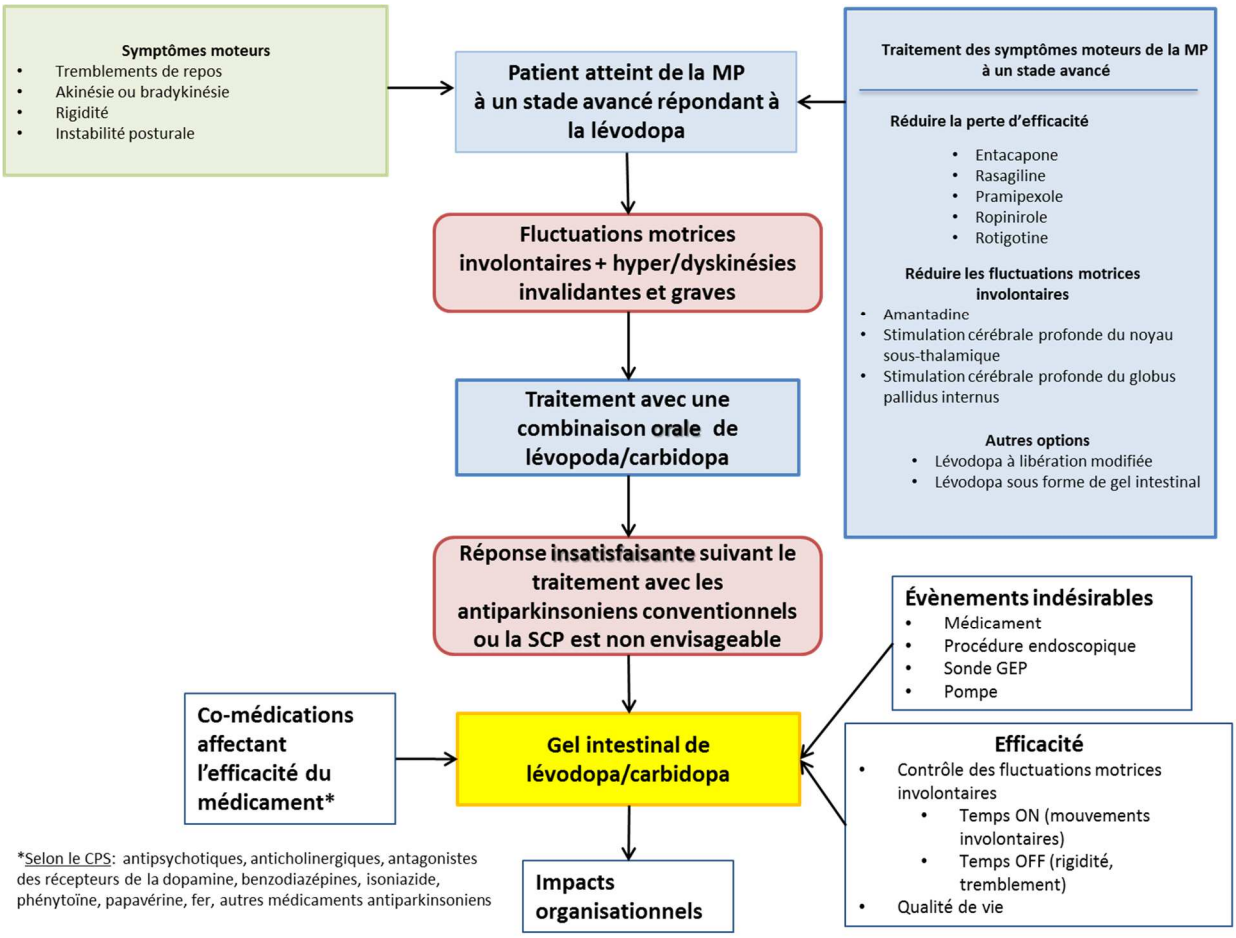
4. INFORMATIONS GÉNÉRALES

4.1 La maladie de Parkinson

Selon la Société Parkinson Canada, près de 100 000 canadiens sont atteints de la MP, dont 25 000 au Québec [1]. La MP est une maladie neurodégénérative qui se manifeste principalement par des troubles moteurs. Ceux-ci sont causés essentiellement par des pertes progressives de neurones dopaminergiques du mésencéphale [7]. Il est estimé qu'au moment où le diagnostic est prononcé, environ 80 % de ces cellules ont déjà cessé de fonctionner [1]. Toutefois, la perte d'autres neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine, la noradrénaline et la sérotonine a aussi été associée à la MP [8].

Les personnes atteintes de la MP présentent des symptômes moteurs et non moteurs qui, globalement, affectent leur autonomie et leur qualité de vie sur différents plans (personnel, social, professionnel). Les symptômes moteurs les plus courants de la MP sont les tremblements au repos, le ralentissement des mouvements, l'instabilité posturale et la rigidité musculaire [1]. En ce qui a trait aux symptômes non moteurs de la MP, ceux-ci regroupent diverses manifestations reliées à des troubles de santé mentale et des dysfonctionnements du système nerveux autonome (Figure 1) [1].

Figure 1. Vue d'ensemble de la problématique – modèle logique



La progression de la MP n'est pas linéaire et l'évolution des symptômes est plus ou moins rapide selon les cas, ce qui la rend difficile à prédire. *Hoehn* et *Yahr* ont développé un système de gradation de la MP basé sur la présence de déficits fonctionnels et de signes objectifs (Tableau 2) [9]. Cette échelle de classification est actuellement la plus utilisée. Toutefois, elle comporte certaines limites telles que l'inclusion d'indices qui ne progressent pas de façon parallèle et qui sont sensibles à d'autres variations motrices ou autres problèmes non-moteurs, de même que l'utilisation de critères généraux pour la gradation de la maladie [8]. Ainsi, un même stade de la maladie peut mener à l'inclusion de patients présentant différents degrés de dysfonctionnements moteurs. Selon cette échelle, les patients inclus dans les stades 4 et 5 sont considérés à un stade avancé de la MP [10].

Tableau 2. Évolution de la MP selon l'échelle de *Hoehn* et *Yahr*

Stades	Principales manifestations cliniques
1	Les symptômes sont unilatéraux et comprennent au moins deux des trois symptômes suivants : tremblement de repos, raideur et akinésie.
2	Les symptômes commencent à devenir bilatéraux et peuvent alors inclure des problèmes d'élocution, une posture déformée et des difficultés à marcher.
3	Les symptômes bilatéraux s'aggravent et des problèmes d'équilibre peuvent apparaître. L'autonomie de la personne n'est généralement pas affectée.
4	L'invalidité est présente, mais l'autonomie de la personne n'est généralement pas affectée. La bradykinésie est plus prononcée de même que les fluctuations motrices, si elles sont présentes.
5	La personne est confinée à un fauteuil roulant ou doit rester alitée.

Adapté de la Société de Parkinson du Québec [1]

Certains questionnaires d'évaluation de la MP ont été conçus afin de permettre une prise en charge optimale des patients. Le questionnaire *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) est l'un des plus utilisés afin d'évaluer de façon objective l'évolution de la MP. Il est composé de quatre sections relatives à l'état mental et comportemental (section I), aux activités de la vie quotidienne (section II), aux symptômes moteurs (section III) et aux complications motrices dues au traitement (section IV) [11]. Chaque item du questionnaire est évalué par un professionnel de la santé lors d'une entrevue avec le patient. Plus les scores obtenus à chacune des sections sont faibles, meilleure est la situation du patient pour ces indicateurs. Le *Parkinson Disease Questionnaire*-39 (PDQ-39) est un questionnaire auto-administré de 39 items évaluant la qualité de vie générale des patients atteints de la MP [12]. Il est composé de huit scores spécifiques à la mobilité, aux activités de la vie quotidienne, au bien-être affectif, à la gêne psychologique, au soutien social, aux troubles cognitifs, à la communication et à l'inconfort physique. Un score plus faible reflète une meilleure qualité de vie.

4.2 Prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson

Il importe de spécifier qu'aucune approche thérapeutique ne peut ralentir ou arrêter la progression de la MP. En effet, l'objectif des traitements est d'en atténuer les symptômes pour permettre à la personne atteinte de vaquer à ses activités quotidiennes. Le choix du traitement le plus approprié repose sur différents facteurs : les symptômes prédominants de la maladie, le stade d'évolution, les effets indésirables, la préférence et les caractéristiques du patient. Il existe plusieurs stratégies de traitements qui regroupent différentes classes de médicaments, des interventions chirurgicales (p. ex.: la SCP), de la physiothérapie et de l'ergothérapie.

À ce jour, six classes de médicaments sont disponibles au Canada [13] :

- précurseurs de la dopamine (lévodopa à libération immédiate ou modifiée, en association avec la carbidopa ou le bensérazide)
- inhibiteurs de la dégradation de la dopamine
  - inhibiteurs de la monoamine oxydase B – MAO-B (rasagiline, sélégiline)
  - inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase – COMT (entacapone)
- agonistes dopaminergiques (pramipexole, ropinorole, bromocriptine)
- antagonistes non compétitifs du récepteur de l'acide N-méthyl-D-aspartique (amantadine)
- anticholinergiques (benztropine, éthopropazine, procyclidine, trihexyphenidyle)

Selon la Fédération des sciences neurologiques du Canada, la lévodopa serait le médicament le plus efficace à ce jour pour traiter les symptômes de la MP [7]. Ce médicament est absorbé au niveau intestinal et transporté par le système sanguin

jusqu'au cerveau pour être transformé en dopamine [1]. Dans les stades avancés de la maladie, la réponse clinique à la lévodopa est réduite et la durée des bienfaits lors de l'administration d'une dose peut progressivement se raccourcir résultant en une perte d'efficacité [7]. Son utilisation à long terme contribuerait au développement de fluctuations motrices et à un effet « ON-OFF ». En effet, avec la progression de la MP, les fluctuations motrices peuvent céder la place à un phénomène qui se caractérise par le passage brusque et imprévisible d'un état où les symptômes sont contrôlés par les médicaments ("ON") à une période où ils ne le sont pas ("OFF"). L'apparition de ces fluctuations motrices, des mouvements involontaires et des complications non motrices avec l'évolution de la maladie exige à maintes reprises des ajustements médicamenteux et, éventuellement, d'autres options de traitement. Dans de tels cas, des stratégies permettant une stimulation dopaminergique continue peuvent être envisagées.

4.2.1 Administration continue de lévodopa/carbidopa sous forme de gel intestinal

Santé Canada a autorisé, sous réserve de certaines conditions, la commercialisation d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa (Duodopa[MC]) pour le traitement de la MP à un stade avancé chez les patients répondant à la lévodopa dont la maîtrise des fluctuations motrices et hyper/dyskinésies invalidantes et graves n'est pas satisfaisante avec les associations disponibles d'antiparkinsoniens [13]. Cette autorisation repose sur la nature prometteuse des données cliniques, qui doivent être confirmées par la conduite d'autres études cliniques.

Ce médicament consiste en une association de lévodopa (20 mg/ml) et de carbidopa (5 mg/ml) sous forme de gel intestinal. Ce dernier est administré directement dans le duodénum à l'aide d'une pompe portable [13]. La lévodopa est coadministrée avec la carbidopa, un inhibiteur périphérique de la DOPA décarboxylase, afin d'augmenter sa biodisponibilité et de réduire son élimination. L'administration de ce traitement nécessite la mise en place d'une sonde par gastrostomie endoscopique percutanée (GEP) dans la paroi abdominale. Étant administré directement dans le duodénum, le principal avantage du gel intestinal de lévodopa/carbidopa consisterait à maintenir une concentration plasmatique stable de lévodopa à l'intérieur de la zone thérapeutique optimale du patient, ce qui n'est pas le cas avec les autres associations disponibles d'antiparkinsoniens.

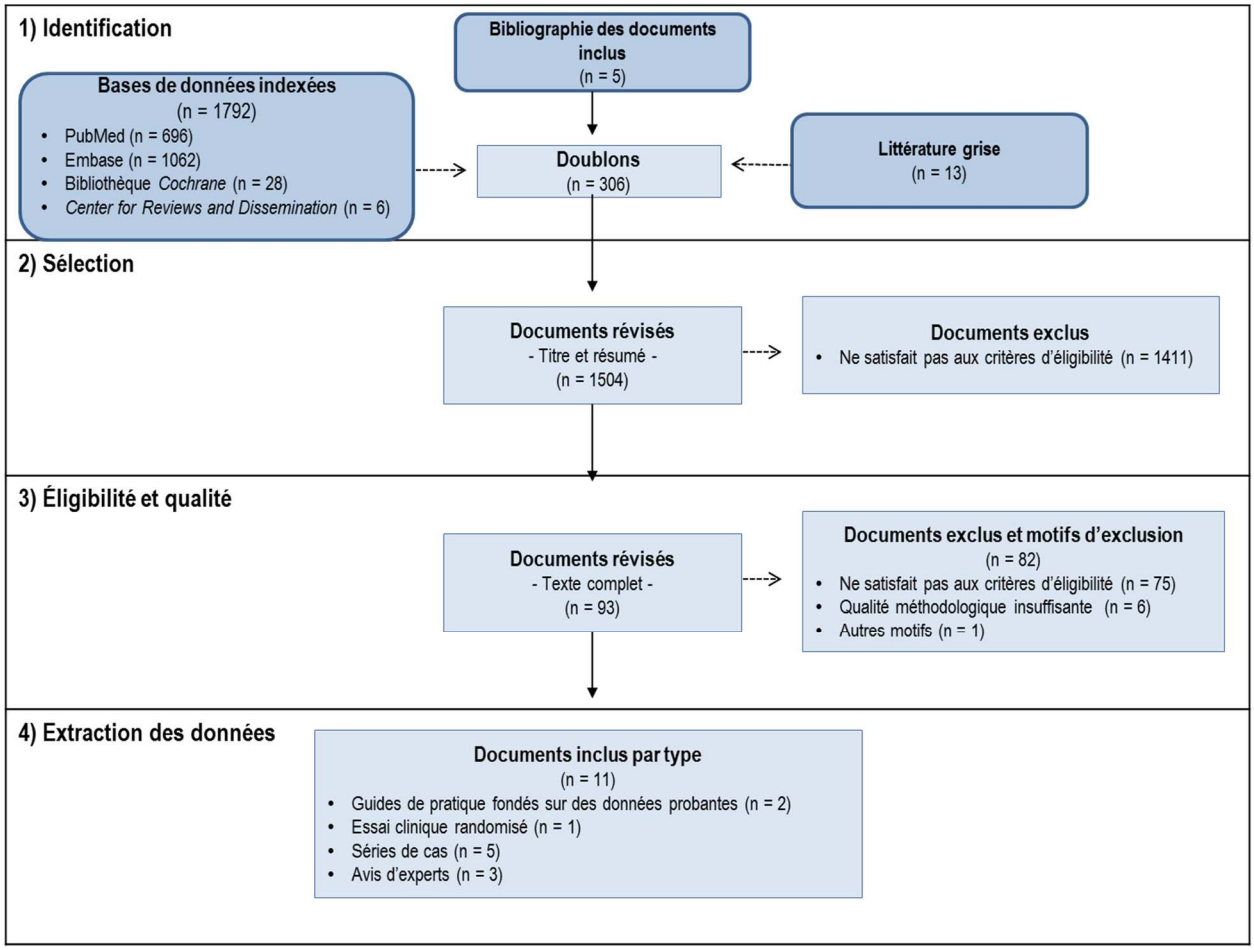
Son utilisation est toutefois limitée par certaines complications liées au médicament ou à son mode d'administration qui peuvent conduire à des chirurgies, des hospitalisations ou encore, à l'abandon du traitement [14]. Les effets indésirables liés à ce médicament seraient similaires à ceux observés avec la forme orale de lévodopa/carbidopa. Les effets graves les plus courants de la lévodopa incluent des battements de cœur irréguliers et des changements de l'état mental du patient [13]. Selon la monographie du gel intestinal de lévodopa/carbidopa approuvé par Santé Canada (le Duodopa[MC]), l'intervention endoscopique réalisée pour la mise en place de la sonde et la présence de la sonde intestinale nécessaire à l'administration du traitement peuvent également conduire à des effets indésirables incluant une dislocation, une occlusion, un entortillement ou un pli de la sonde, des douleurs abdominales ou une infection au site de la plaie [15]. Des complications graves ont été plus rarement observées telles que des hémorragies, des lésions de la muqueuse du tube digestif, des inflammations de la membrane de la cavité abdominale (péritonite) ou des pneumopéritoines [15].

5. RÉSULTATS

5.1. Efficacité

La stratégie de recherche documentaire utilisée pour la recension des documents portant sur l'efficacité de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa a permis de répertorier 1504 publications. Après avoir effectué les étapes de sélection et d'évaluation de l'éligibilité, 11 publications ont été retenues [16-26]. Les documents inclus consistent en deux guides de pratique clinique basés sur des données probantes [16, 17], un ECR [18], cinq séries de cas prospectives [19-23] et trois avis d'experts [24-26]. La Figure 2 présente le diagramme de sélection des documents. La liste des publications exclues ainsi que les raisons d'exclusion sont présentées à l'Annexe 4. À noter que la recherche documentaire a mené à l'identification d'une étude comparative non randomisée portant sur l'efficacité de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa chez les personnes atteintes de la MP de stade avancé [27]. Toutefois, étant de faible qualité méthodologique, cette étude n'a pas été retenue dans le cadre de ce rapport.

Figure 2. Diagramme de sélection des documents pour le volet efficacité



5.1.1. Études de synthèse

La recherche de documentation scientifique n'a pas mené à l'identification de revue systématique ou de méta-analyse portant sur l'efficacité de l'administration d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa chez les personnes atteintes de la MP à un stade avancé répondant à la lévodopa dont la maîtrise des fluctuations motrices et hyper/dyskinésies invalidantes et graves n'est pas satisfaisante avec les associations disponibles d'antiparkinsoniens ou pour qui la SCP n'est pas une option envisageable.

5.1.2. Essai clinique randomisé

Olanow *et al.* (2014)

L'ECR d'Olanow *et al.* visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa via une sonde intrajéjunale percutanée chez des adultes atteints de la MP de stade avancé présentant des périodes OFF ne pouvant pas être contrôlées de façon satisfaisante avec une thérapie médicale optimisée [18]. Pour prendre part à cette étude, les personnes éligibles devaient avoir reçu une dose stable de lévodopa pendant au moins quatre semaines avant le début de l'étude, présenter des périodes ON et OFF distinctes et avoir un minimum de trois heures de période OFF par jour. La prise d'autres antiparkinsoniens était permise durant l'étude si les doses requises de médicaments étaient stables depuis au moins quatre semaines avant la randomisation. Les doses des autres médicaments antiparkinsoniens devaient rester stables tout au long de l'étude. Les critères d'exclusion de l'étude étaient : syndrome atypique de parkinson ou parkinsonisme secondaire, traitement neurochirurgical antérieur pour la MP, anomalies cliniquement significatives au plan médical, psychiatrique ou de laboratoire selon le jugement des investigateurs, condition médicale pouvant affecter l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion du médicament étudié, contre-indication à la mise en place d'une sonde intrajéjunale percutanée. Avant d'intégrer l'étude, les sujets éligibles ont été entraînés par les investigateurs pour l'utilisation d'un journal personnel de consignation des périodes ON et OFF. Les résultats consignés par les sujets devaient concorder à plus de 75 % avec l'évaluation de l'investigateur. De plus, ils devaient avoir complété leur journal personnel dans plus de 75 % du temps.

Au total, 71 personnes éligibles provenant de 26 centres hospitaliers américains, allemands et néo-zélandais ont été assignées de façon aléatoire selon un ratio de 1:1 à recevoir l'un des deux traitements suivants :

- Comparateur (C) : une combinaison de lévodopa (100 mg) et de carbidopa (25 mg) sous forme de capsules à libération immédiate et une administration continue d'un gel intestinal placebo via une sonde intrajéjunale percutanée (n = 34);
- Intervention (I) : des capsules placebo et une administration continue d'un gel intestinal de lévodopa (20 mg/ml) et de carbidopa (5 mg/ml) via une sonde intrajéjunale percutanée (n = 37).

Le traitement était constitué d'un premier bolus matinal (5 à 10 ml) par voie intrajéjunale suivi d'une administration continue à un débit constant pour le reste de la journée (environ 16h). L'administration était arrêtée pendant la nuit. Les doses de médication ont été ajustées sur une période de quatre semaines. La prise de lévodopa et de carbidopa sous forme de capsule à libération immédiate était permise pendant l'étude si des périodes OFF persistantes étaient rencontrées malgré la médication. L'indicateur primaire pour évaluer la réponse au traitement était la différence dans le nombre moyen d'heures en période OFF mesuré initialement et à 12 semaines tel que consigné par le sujet et normalisé sur une période de 16h par jour. L'indicateur secondaire principal était les changements observés initialement et à 12 semaines de la durée du temps ON sans fluctuation motrice invalidante. Toutefois, d'autres indicateurs secondaires tels que le score total obstenu aux sections II (activités de la vie quotidienne) et III (symptômes moteurs de la maladie) du questionnaire UPDRS et le score global au questionnaire PDQ-39 étaient aussi évalués.

Les groupes à l'étude semblent être balancés au regard de l'âge des patients (âge moyen en années : I : 63,7, C : 65,1) et de la durée moyenne de la MP (en années : I : 10,0, C : 11,8). Toutefois, en absence de tests statistiques, il n'est pas possible de confirmer s'il y a ou non des différences significatives entre les groupes. Cinq sujets se sont retirés de l'étude suivant la randomisation (deux dans le groupe intervention et trois dans le groupe contrôle). Trois de ces retraits sont liés à des évènements indésirables (hallucinations et désordre psychotique [n = 1], péritonite [n = 1], dysfonction de la stomie [n = 1]). Les principaux résultats de cette étude sont présentés au Tableau 3.

Tableau 3. Principaux résultats des changements observés initialement et à 12 semaines avec l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa rapportés dans l'ECR d'Olanow *et al.* (2014)

	Gel intestinal Différence moyenne (erreur-type) n = 35	Forme orale à libération immédiate Différence moyenne (erreur-type) n = 31	Différence entre les traitements (IC 95 %)	Valeur *p*
Symptômes moteurs				
Durée des périodes OFF (heures/jour)[1]	-4,04 (0,65)	-2,14 (0,66)	-1,91 (-3,05 à -0,76)	0,0015
Durée des périodes ON sans fluctuation motrice (heures/jour)[1]	+3,37 (1,04)	+1,09 (1,05)	+2,28 (+0,47 à +4,09)	0,0142
Durée des périodes ON sans fluctuation motrice invalidante (heures/jour)[1, 2]	+4,11 (0,75)	+2,24 (0,76)	+1,86 (+0,56 à +3,17)	0,0059
Durée des périodes ON avec fluctuation motrice invalidante (heures/jour)[1]	-0,11 (0,52)	-0,03 (0,52)	-0,08 (-0,98 à +0,82)	0,8574
UPDRS-section III (score moyen en période ON)	-1.5 (2,4)	-2,9 (2,4)	+1,4 (-2,8 à +5,6)	0,5020
Qualité de vie et activités de la vie quotidienne				
PDQ-39 (score moyen)	-10,9 (3,3)	-3,9 (3,2)	-7,0 (-12,6 à -1,4)	0,0155
UPDRS-section II (score moyen en période ON)	-1,8 (1,3)	+1,3 (1,3)	-3,0 (-5,3 à -0,8)	0,0086

[1] Toutes les durées ont été normalisées sur 16h et estimées à partir d'un journal personnel de bord.
[2] Somme de la durée quotidienne des périodes ON sans fluctuation motrice et de la durée des périodes ON avec fluctuation motrice non-invalidante.

Globalement, les résultats de l'ECR d'Olanow *et al.* indiquent après un suivi de 12 semaines que, comparativement à la forme orale à libération immédiate, le gel intestinal de lévodopa et de carbidopa réduit de façon statistiquement significative la durée quotidienne moyenne des périodes OFF et augmente les durées quotidiennes moyennes des périodes ON sans fluctuation motrice et sans fluctuation motrice invalidante. Cependant, aucun impact significatif n'a été observé concernant la durée quotidienne moyenne des périodes ON avec fluctuation motrice invalidante. Les bénéfices rapportés entre les traitements mesurés à partir des données du journal de bord personnel des périodes ON/OFF ne se sont pas traduits en une réduction statistiquement significative du score moyen des symptômes moteurs tels qu'évalués à l'aide de la section III du questionnaire UPDRS. Toutefois, chacune des interventions à 12 semaines a mené à des améliorations statistiquement significatives des scores de l'UPDRS-section III comparativement au score initial. Pour ce qui est de la qualité de vie, les résultats de cet ECR suggèrent que, comparativement à la forme orale, l'administration d'un gel intestinal de lévodopa-carbidopa est associée significativement à une amélioration des scores de la qualité de vie des sujets, et ce, quel que soit le questionnaire utilisé pour évaluer cet indicateur (PDQ-39, UPDRS-section II). Sur la base des résultats observés, les auteurs de cet ECR ont conclu que l'administration continue de lévodopa et de carbidopa sous forme de gel intestinal constitue une option prometteuse pour le contrôle des complications motrices des personnes atteintes de la MP de stade avancé. Toutefois, des études sont nécessaires selon eux pour déterminer si l'administration continue de lévodopa peut réduire les fluctuations motrices établies et les périodes OFF sur une plus longue période.

Au point de vue méthodologique, l'ECR d'Olanow *et al.* est de bonne qualité. Les auteurs de l'étude ont utilisé une méthode de randomisation adéquate et ont pris les moyens pour assurer l'insu des sujets, des intervenants et des chercheurs tout au long de l'étude. Cependant, il n'a pu être déterminé avec précision si les deux groupes de patients randomisés étaient réellement semblables au départ compte tenu de l'absence de statistiques comparatives. Un débalancement entre les groupes pourrait avoir entraîné une surestimation de l'effet puisque les sujets dans le groupe de comparaison étaient en moyenne plus âgés et présentaient une durée plus longue de la MP. De plus, le choix au départ des participants basé sur leur capacité à remplir adéquatement un journal de bord pourrait avoir introduit un biais de sélection qui limite la possibilité de généraliser ces résultats

à d'autres populations de MP. Par ailleurs, la courte durée du suivi à 12 semaines ne permet pas de conclure sur l'efficacité et la sécurité de cette intervention à long terme comme l'ont souligné les auteurs. Bien que l'analyse statistique n'ait pas été effectuée selon le principe en intention de traiter, le faible taux de perte au suivi (moins de 10 %) minimise probablement l'impact de ce facteur sur les résultats observés. Enfin, un conflit d'intérêts potentiel est présent dans cet ECR puisqu'en plus de subventionner l'étude, la Corporation AbbVie a participé à l'élaboration du devis et était également responsable de la collecte des données, du suivi des patients, des analyses statistiques et de la révision du manuscrit.

5.1.3 Séries de cas

Suivant l'évaluation de l'éligibilité et de la qualité méthodologique, cinq séries de cas prospectives incluant minimalement 20 patients et présentant des mesures avant et après ont été retenues pour ce rapport d'évaluation [19-23, 27]. Les critères d'exclusion de chacune de ces études sont présentés à l'Annexe 6 et leurs caractéristiques générales, au Tableau 4. L'objectif principal de trois de ces séries de cas était d'évaluer l'efficacité de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa sur les symptômes moteurs et la qualité de vie [20, 21, 23]. Bien que des données sur l'efficacité soient disponibles, la publication de Fernandez *et al.* rapporte des résultats intérimaires d'une étude sur l'innocuité à long terme de l'association lévodopa/carbidopa en gel intestinal [22]. Quant à l'étude de Sensi *et al.,* elle visait à identifier les facteurs prédictifs permettant de caractériser les meilleurs candidats pour recevoir ce traitement [19].

Tableau 4. Caractéristiques générales des séries de cas retenues sur l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa dans la maladie de Parkinson de stade avancé

Auteurs (années) [réf.] N inclus	n analysé (%)	Population		Intervention (gel intestinal de lévodopa/carbidopa)			
		Âge moyen (années)	Durée moyenne de la maladie (années)	Type de pompe	Dose moyenne de lévodopa (mg)	Durée du traitement (h/jour)	Durée du suivi (mois)
Caceres-Redondo *et al.* (2014) [20] n = 29	16 (55)	64,5 ± 9	14,1 ± 3,9	portable	1671,7 ± 477	14	> 24
Fernandez *et al.* (2013) [22] n = 192	166 (86)	64,1 ± 9,1	12,4 ± 5,8	CADD-Legacy	NR	16	3
Honig *et al*. (2009) [23] n = 22	22 (100)	58,6 ± 9,1	15,3 ± 5,9	NR	2036,5 ± 850,17	19,5	6
Sensi *et al*. (2014) [19] n = 28	17 (61)	67,6 ± 6,1	15,5 ± 4,0	NR	1504 ± 540[a]	NR	24
Zibetti *et al*. (2013) [21] n = 25	17 (68)	69,9 ± 5,8	12,1 ± 4,1	CADD-Legacy	1127 ± 249	14	36

NR : non rapporté.
[a] doses calculées à partir du volume moyen de quotidien gel intestinal rapporté par les auteurs (75,2 ± 27 ml/jour) et de la concentration de lévodopa (20 mg/ml) contenue dans le médicament (Duodopa[MC]) [28].

5.1.3.1. Effet de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa sur les périodes OFF

Quatre des séries de cas retenues ont évalué l'efficacité de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa sur la réduction des périodes OFF. Trois d'entre elles ont évalué cet indicateur à l'aide de l'item 39 du questionnaire UPDRS [19 21] tandis qu'une étude a utilisé un journal de bord personnel pour consigner la durée des périodes OFF [22]. L'item 39 du questionnaire UPDRS évalue la proportion du temps dans une journée pendant laquelle le patient se trouve en période OFF. Les résultats concernant cet indicateur sont présentés au Tableau 5.

Tableau 5. Synthèse des résultats de l'évaluation de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa sur les périodes OFF

Auteurs (années) [réf.]	n	Durée du suivi (mois)	Périodes OFF		Valeur *p*	Différence de score moyen (suivi – initial)[a]	Variation relative du score[b]
			Initial	Suivi			
Item 39 du questionnaire UPDRS (scores moyens ± écarts-types)							
Caceres-Redondo *et al.* (2014) [20]	16	> 24	58,1 ± 11,5	24,6 ± 7,2	< 0,001	- 33,5	- 57,7 %
Sensi *et al*. (2014) [19]	17	24	2,3 ± 0,9	1,0 ± 0,6	< 0,00001	- 1,3	- 56,5 %
Zibetti *et al*. (2013) [21]	17	36	1,6 ± 0,8	0,8 ± 0,6	< 0,01	- 0,8	- 50,0 %
Journal de bord (moyenne en h/jour)							
Fernandez *et al*. (2013) [22]	166	3	6,7 ± 2,4	2,8 [c]	< 0,001	- 3,9	- 58,2 %

[a] calculé par l'UETMIS selon la formule suivante : (niveau au suivi - niveau initial)
[b] calculé par l'UETMIS selon la formule suivante : ([niveau au suivi / niveau initial] – 1) X 100
[c] valeur calculée à partir des résultats publiés dans l'étude originale

Globalement, les résultats des séries de cas indiquent que, en comparaison avec les valeurs obtenues initialement, l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa pour une durée de 24 à 36 mois pourrait diminuer significativement au plan statistique la proportion du temps où les personnes atteintes de la MP de stade avancé sont en périodes OFF, et ce, quelle que soit la méthode d'évaluation utilisée. Il est à noter toutefois que les scores moyens, initial et au suivi, rapportés dans l'étude de Caceres-Redondo *et al.* sont incohérents comparativement à ceux des études de Sensi *et al.* et Zibetti *et al.* Afin d'évaluer la durée des périodes OFF des patients avec l'item 39 du questionnaire UPDRS, quatre choix de réponse sont possibles en fonction de la proportion du temps que le patient se perçoit dans cette période. Le score varie de zéro point, si le patient n'a aucune période OFF durant sa journée, à quatre points si le patient est dans une période OFF dans plus de 75 % de sa journée. Aucune information contenue dans la publication n'a permis d'interpréter ce résultat avec certitude. Les auteurs de cet article ont été contactés sans succès afin d'obtenir des informations supplémentaires sur ce résultat. Il demeure tout de même que les variations relatives du score moyen à l'item 39 entre ces études sont de niveau semblable.

5.1.3.2. Effet de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa sur les périodes ON avec ou sans fluctuation motrice invalidante

L'efficacité de l'administration intestinale continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa sur les périodes ON avec ou sans fluctuation motrice a été évaluée par Fernandez *et al.* à l'aide d'un journal personnel de bord [22]. Après un suivi de trois mois, les auteurs de cette étude ont observé que, comparativement au niveau initial, la durée quotidienne moyenne des périodes ON sans fluctuation motrice invalidante était significativement augmentée de 4,6 ± 3,5 heures par jour suivant la prise du traitement. Concernant les périodes ON avec fluctuation motrice invalidante, une réduction significative de 0,6 heure par jour ($p < 0,05$) a été observée suivant ce médicament.

5.1.3.3. Effet de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa sur les symptômes moteurs de la MP

L'impact de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa sur les symptômes moteurs de la MP a été évalué dans les cinq séries de cas [19-23] à l'aide du questionnaire UPDRS-section III. L'évaluation des symptômes moteurs a été effectuée lorsque le sujet se trouvait en période ON dans l'ensemble des études [19-23] et en période OFF dans deux études [20, 21]. La synthèse de ces résultats est présentée au Tableau 6.

Tableau 6. Synthèse des résultats des séries de cas sur l'évaluation de l'effet de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa sur les symptômes moteurs de la MP selon le score obtenu au questionnaire UPDRS-section III

Auteurs (années) [réf.]	n	Durée du suivi (mois)	Score moyen des symptômes moteurs		Valeur *p*	Différence de score moyen (suivi – initial)[a]	Variation relative du score[b]
			Initial	Suivi			
Évaluation en période ON							
Caceres-Redondo *et al.* (2014) [20]	16	> 24	27,2 ± 8,1	29,5 ± 6,4	NS	+ 2,3	+ 8,5 %
Fernandez *et al.* (2013) [22]	166	3	28,4 ± 12,9[c]	20,6[d]	< 0,001	- 7,8	- 27,5 %
Honig *et al.* (2009) [23]	22	6	19,1 ± 14	11,6 ± 7,2	0,002	- 7,5	- 39,3 %
Sensi *et al.* (2014) [19]	17	24	35,5 ± 11,5	34,7 ± 12,4	NS	- 0,8	- 2,3 %
Zibetti *et al.* (2013) [21]	17	36	23,2 ± 9,2	32,2 ± 12,6	< 0,01	+ 9	+38,8 %
Évaluation en période OFF							
Caceres-Redondo *et al.* (2014) [20]	16	> 24	47,8 ± 8,9	45,5 ± 8,9	NS	- 2,3	- 4,8 %
Zibetti *et al.* (2013) [21]	17	36	43,1 ± 13,7	48,4 ± 12,4	< 0,05	+ 5,3	+ 12,3 %

NS : non significatif
[a] Calculé par l'UETMIS selon la formule suivante : (niveau au suivi - niveau initial)
[b] Calculé par l'UETMIS selon la formule suivante : ([niveau au suivi / niveau initial] – 1) X 100
[c] Score évalué une à quatre heures après l'administration du bolus matinal de gel intestinal de lévodopa/carbidopa
[d] Valeur calculée à partir des résultats publiés dans l'étude originale

Dans l'ensemble des séries de cas analysées, deux ont montré que l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa est associée à une amélioration statistiquement significative des symptômes moteurs de la MP [22, 23] alors que les résultats de deux études n'indiquent pas de changement dans ces symptômes [19, 20]. Les données d'une de ces études suggèrent que l'administration continue du gel intestinal de lévodopa/carbidopa serait associée à une détérioration des symptômes moteurs de la maladie [21]. L'analyse de l'ensemble des résultats semble indiquer que l'administration continue de ce traitement est associée à l'amélioration statistiquement significative des symptômes moteurs dans les études avec une courte durée de suivi (trois et six mois). Par ailleurs, les études n'ayant pas montré de bénéfice avec cet indicateur ont des suivis de 24 mois et plus.

5.1.3.4. Effet de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa sur les complications motrices dues au traitement

Les complications motrices reliées à l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa ont été évaluées dans quatre des séries de cas [19-21]. La section IV du questionnaire UPDRS a été utilisée comme outil de mesure. La synthèse des résultats est présentée au Tableau 7.

Tableau 7. Synthèse des résultats des séries de cas sur l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa et les complications motrices liées au traitement selon le score obtenu au questionnaire UPDRS-section IV

Auteurs (années) [réf.]	n	Durée du suivi (mois)	Score moyen des complications motrices		Valeur *p*	Différence de score moyen (suivi – initial)[a]	Variation relative du score[b]
			initial	suivi			
Caceres-Redondo *et al*. (2014) [20]	16	> 24	8,7 ± 2,3	6,7 ± 2,8	< 0,05	- 2,0	- 23,0 %
Honig *et al*. (2009) [23]	22	6	10,5 ± 2,9	4,5 ± 2,2	0	- 6,0	- 57,1 %
Sensi *et al*. (2014) [19]	17	24	8,4 ± 2,5	4,4 ± 1,9	< 0,00001	- 4,0	- 47,6 %
Zibetti *et al*. (2013) [27]	17	36	8,4 ± 3,2	5,6 ± 2,8	< 0,01	- 2,8	- 33,3 %

[a] calculé par l'UETMIS selon la formule suivante : (niveau au suivi - niveau initial)
[b] calculé par l'UETMIS selon la formule suivante : ([niveau au suivi / niveau initial] – 1) X 100

Dans l'ensemble, les résultats des séries de cas indiquent que l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa chez les personnes atteintes de la MP de stade avancé est associée à une diminution statistiquement significative de deux à six points du score moyen obtenu à la section IV du questionnaire UPDRS. Ces résultats suggèrent donc que les complications motrices liées au traitement seraient diminuées avec la prise de ce médicament.

5.1.3.5. Effet de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa sur la qualité de vie des personnes atteintes de la MP de stade avancé

L'effet de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa sur la qualité de vie des personnes atteintes de la MP de stade avancé a été évalué avec différents outils dans les études de cas soit : le questionnaire validé PDQ 39 [20-22], une version abrégée de ce dernier, le questionnaire PDQ-8 [19, 23] ou la section II (activités de la vie quotidienne) du questionnaire UPDRS [20-22]. Les résultats des études retenues concernant cet indicateur sont présentés au Tableau 8.

Les résultats sur la qualité de vie évaluée à l'aide des questionnaires PDQ-39 et PDQ-8 indiquent une réduction du score moyen (amélioration de la qualité de vie) associée à l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa [19, 23]. Les résultats sont statistiquement significatifs dans l'ensemble des études, et ce, peu importe la durée du suivi. On remarque également au Tableau 8 que la variation relative du score moyen, mesuré avant et après, est plus élevée avec le questionnaire PDQ-8 suggérant une moins bonne spécificité de cet outil pour établir l'ampleur des changements observés. Toutefois, l'amélioration de la qualité de vie rapportée dans les études ayant utilisé le PDQ 39 [20-22] ne semble pas nécessairement se répercuter par un impact positif sur la mesure des activités de la vie quotidienne des sujets telles qu'évaluées à l'aide du questionnaire UPDRS-section II (période ON). En effet, les résultats de deux études suggèrent une détérioration à 24 et 36 mois de suivi du score moyen relié à l'évaluation des activités de la vie quotidienne [20, 21]. De plus, les résultats de l'étude de Caceres-Redondo *et al.* semblent discordants en suggérant un bénéfice possible de ce médicament sur les activités de la vie quotidienne en période OFF (-12,5%) et non en période ON (+13,8%) [20].

Tableau 8. Synthèse des résultats des séries de cas sur l'évaluation de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa et la qualité de vie selon le score obtenu au PDQ-39, PDQ-8 ou au questionnaire UPDRS-section II

Auteurs (années) [réf.]	n	Durée du suivi (mois)	Score moyen de qualité de vie		valeur-*p*	Différence de score moyen (suivi – initial)[a]	Variation relative du score[b]
			initial	suivi			
PDQ-39							
Caceres-Redondo *et al.* (2014) [20]	16	> 24	84,2 ± 18,7	74,3 ± 21,3	< 0,05	- 9,9	- 11,8 %
Fernandez *et al.* (2013) [22]	166	3	43,2 ± 14,3	32,5[c]	< 0,001	- 10,7	- 24,8 %
Zibetti *et al.* (2013) [21]	17	36	59,2 ± 18,7	43,1 ± 13,9	< 0,01	- 16,1	- 27,2 %
PDQ-8							
Honig *et al.* (2009) [23]	22	6	44,2 ± 18,4	20,7 ± 12,0	0,0003	- 23,5	- 53,2 %
Sensi *et al.* (2014) [19]	17	24	46,3 ± 13,7	29,9 ± 17,0	0,006	- 16,4	- 35,4 %
UPDRS-section II (période ON)							
Caceres-Redondo *et al.* (2014) [20]	16	> 24	14,5 ± 5,3	16,5 ± 5,0	NS	+ 2,0	+ 13,8 %
Fernandez *et al.* (2013) [22]	166	3	17,0 ± 6,4	11,9[c]	< 0,001	- 5,1	- 30,0 %
Zibetti *et al.* (2013) [21]	17	36	16,1 ± 7,2	20,9 ± 7,5	< 0,05	+ 4,8	+ 29,8 %
UPDRS-section II (période OFF)							
Caceres-Redondo *et al.* (2014) [20]	16	> 24	27,2 ± 8,5	23,8 ± 5,9	< 0,05	- 3,4	- 12,5 %
Zibetti *et al.* (2013) [21]	17	36	23,2 ± 8,5	25,3 ± 7,3	NS	+ 2,1	+ 9,1 %

NS : non significatif
[a] calculé par l'UETMIS selon la formule suivante : (niveau au suivi - niveau initial)
[b] calculé par l'UETMIS selon la formule suivante : ([niveau au suivi / niveau initial] – 1) X 100
[c] valeur calculée à partir des résultats publiés dans l'étude originale

5.1.3.6. Études en cours ou non publiées

Quatre études originales dont l'objectif principal semble correspondre aux critères d'éligibilité de ce projet d'évaluation en termes de population, d'intervention, de comparateur et d'indicateur ont été répertoriées (Tableau 9). À notre connaissance, aucun résultat issu de ces études n'a été publié à ce jour.

Tableau 9. Études originales en cours ou non publiées

Identification	Devis d'étude	Financement	Indicateur principal	Indicateurs secondaires	Suivis (mois)	Recrutement (n patients)	Date prévue de fin
NCT01747655	Comparative, prospective	AbbVie	• Activités de la vie quotidienne	• Symptômes moteurs de la MP • Complications motrices liée à la médication • Qualité de vie	12	60	Avril 2015
NCT01291537	ECR	CHU de Poitiers	• Efficacité à long terme	NR	NR	60	NR
NCT01754129	Série de cas, prospective	AbbVie	• Complications motrices liée à la médication • Durée des périodes OFF	• UPDRS-I, II et IV • Qualité de vie	24	150	Septembre 2015
NCT00360568	Série de cas, prospective	AbbVie	• Sécurité à long terme	• Durée des périodes OFF • Qualité de vie	12	60	Octobre 2012

5.1.4. Synthèse et appréciation globale des données probantes portant sur l'efficacité de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa

Dans l'ensemble, peu d'études de bonne qualité méthodologique ont été répertoriées dans le cadre de ce rapport d'évaluation. La preuve de l'efficacité de la combinaison lévodopa/carbidopa administrée en gel intestinal pour le traitement de la MP de stade avancé s'appuie sur un ECR et cinq séries de cas qui présentent de nombreuses limites. Les résultats de ces études indiquent que l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa par une sonde gastrojéjunale serait associée à des bénéfices pour le traitement de la MP de stade avancé notamment sur la durée des périodes ON et OFF ainsi que sur la qualité de vie. Toutefois, l'interprétation des résultats de ces études au plan de la validité clinique est limitée par la présence de nombreux facteurs incluant en particulier un petit nombre de sujets évalués, des pertes importantes au suivi, une courte durée de suivi, la présence possible de biais méthodologiques et de conflits d'intérêts.

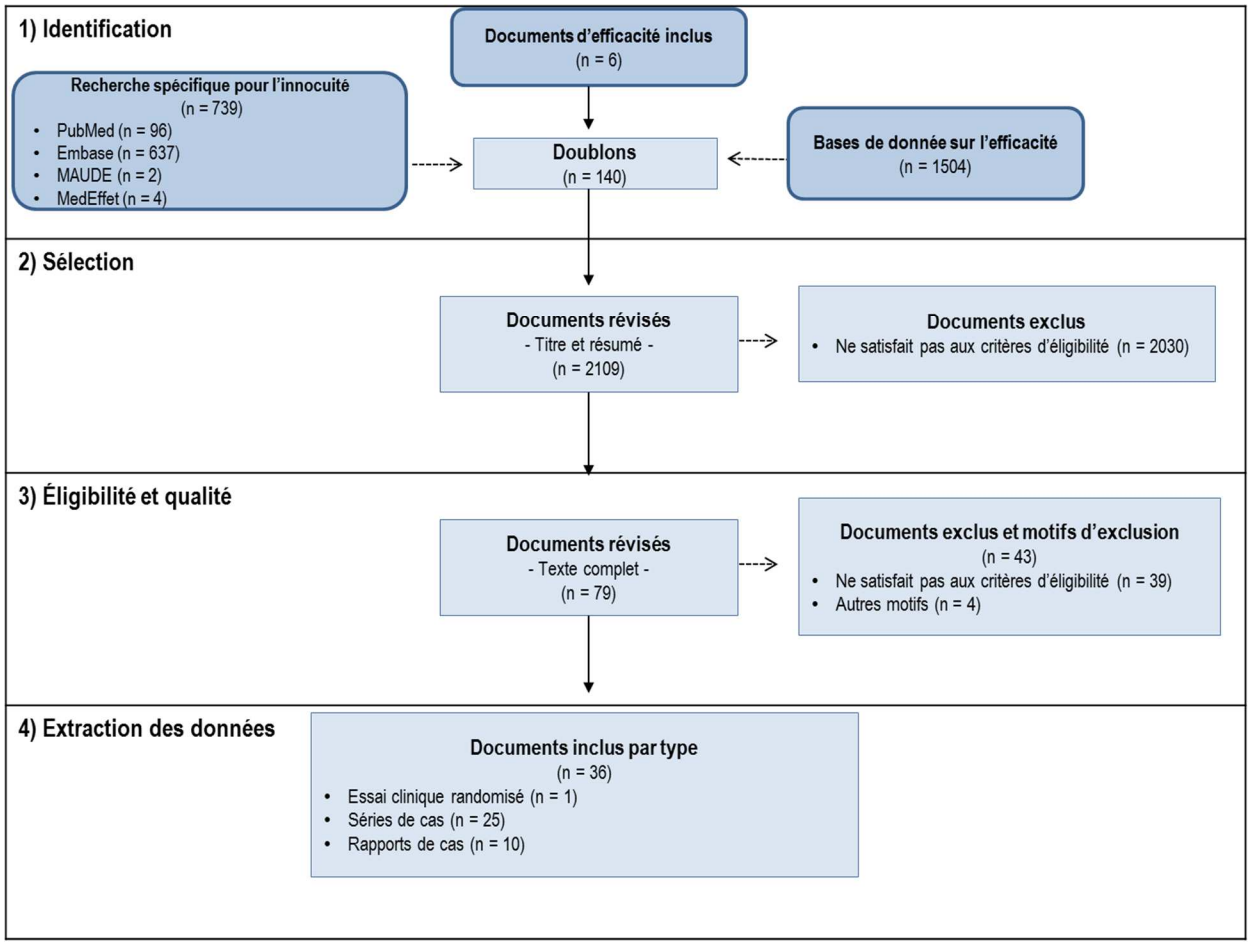
Les résultats issus des séries de cas [19-23] sont en général cohérents avec ceux observés dans l'ECR d'Olanow *et al*. [18]. Bien que les séries de cas représentent une source moins fiable de données probantes pour établir la preuve, elles ont cependant l'avantage d'être plus représentatives de la réalité clinique. Dans ces études, une similarité au niveau de l'âge des sujets (approximativement 60 ans et plus) et de la durée de la maladie (12 ans et plus) est observable. Les pertes élevées de patients au suivi représentent une limite importante des séries de cas qui, en ajout à d'autres facteurs, pourrait avoir biaisé les résultats en faveur du traitement. D'ailleurs, la majorité des pertes au suivi observées dans les séries de cas étaient liées à la survenue d'évènements indésirables. De plus, aucun ajustement statistique des résultats pour les variables confondantes n'a été effectué dans ces études. On note également qu'une de ces séries de cas était financée par l'industrie [22] alors que quatre d'entre elles ont rapporté des conflits d'intérêts potentiels déclarés par les auteurs [19, 20, 22, 23]. Dans l'ECR d'Olanow *et al.*, la Corporation AbbVie a participé à l'élaboration du devis d'étude, a été responsable de la collecte des données, du suivi des patients, des analyses statistiques et de la révision du manuscrit. Différents critères d'inclusion et d'exclusion sont utilisés dans ces études. Par exemple, dans trois séries de cas, une réponse minimale à la lévodopa devait être démontrée pour qu'un patient soit éligible à l'étude [21-23]. Toutefois, malgré cette hétérogénéité au plan clinique, des symptômes secondaires ou atypiques de la MP ou des problèmes psychiatriques cliniquement significatifs constituent des critères d'exclusion communs des sujets. Une autre source d'hétérogénéité observée réside dans l'utilisation de différents outils de mesure pour évaluer l'efficacité du Duodopa[MC], ce qui limite la capacité à regrouper, ne serait-ce que qualitativement, les résulats des différentes études pour y porter un regard global. Les résultats montrent, par exemple, des variations significatives des périodes ON et OFF évaluées à l'aide du journal de bord alors qu'un impact mitigé sur les symptômes moteurs de la maladie est rapporté avec l'outil UPDRS–

section III. L'utilisation d'un journal de bord permet aux patients de comptabiliser de manière plus précise, à la demi-heure près, les variations quotidiennes des symptômes en période ON et OFF alors que l'utilisation du questionnaire UPDRS mène plutôt à une estimation qualitative des changements observés dans les capacités motrices. La durée du suivi est également un autre facteur d'hétérogénéité entre les études. La majorité des études suggèrent un effet positif à court terme de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa sur les symptômes de la maladie. Les données disponibles ne permettent cependant pas de se prononcer sur l'efficacité à long terme de ce traitement. Certains résultats suggèrent que l'effet du traitement serait moindre pour des suivis de 24 mois et plus. Toutefois, en absence de groupe de comparaison, il n'est pas possible de déterminer si l'efficacité est influencée par l'évolution naturelle de la maladie, ou par d'autres facteurs tels que la durée du traitement, la dose quotidienne reçue ou les outils de mesure utilisés.

5.2. Innocuité

La stratégie de recherche utilisée pour la recension des documents portant sur l'innocuité de l'administration continue de lévodopa/carbidopa a permis de répertorier 2109 publications. Après avoir effectué les étapes de sélection et d'évaluation de l'éligibilité, 36 publications ont été retenues soit un ECR [18], vingt-cinq séries de cas [22, 29-53] et 10 rapports de cas [52, 54-62]. La Figure 3 présente le diagramme de sélection des documents. La liste des publications exclues ainsi que les raisons d'exclusion sont présentées à l'Annexe 4.

Figure 3. Diagramme de sélection des documents pour le volet innocuité



Ces études font la recension des évènements indésirables survenus chez un total de 895 patients traités avec un gel intestinal de lévodopa/carbidopa, dont 320 étaient inclus dans quatre des études retenues pour le volet efficacité [18-20, 22]. Une liste des évènements indésirables reliés à l'intervention endoscopique ou à l'appareillage servant à administrer le traitement (pompe, sonde), avec la proportion globale de patients chez qui ces évènements ont été rapportés, est présentée au Tableau 10. Une fréquence de cas d'évènements indésirables en lien avec l'intervention endoscopique nécessaire pour la mise en place de la sonde variant entre 0,1 % et 11,4 % a été répertoriée. Peu de cas d'évènements indésirables graves tels que des péritonites (2,2 %), des pneumopéritoines (2,3 %) ou des décès (0,4 %) ont été rapportés. Une fréquence entre 0,1 % et 14,6 % de cas d'évènements indésirables reliés à l'appareillage servant à administrer le médicament a été documentée. La dislocation de la sonde, l'occlusion, l'entortillement, le pli ou la fuite de la sonde et les retraits non intentionnels de la sonde constituent les évènements indésirables les plus fréquents.

Selon la monographie d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa approuvé par Santé Canada (le Duodopa[MC]), des événements indésirables liés à l'intervention endoscopique ou à l'utilisation de la sonde servant à administrer ce médicament, incluant aussi des évènements indésirables comme par exemple des nausées, des douleurs abdominales ou des flatulences, ont été rapportés chez 73,7 % (n = 291) des 395 patients ayant reçu ce traitement lors d'essais cliniques [15]. Les évènements indésirables les

plus fréquents reliés à l'intervention endoscopique nécessaire à la mise en place de la sonde sont les mêmes que ceux répertoriés parmi les études retenues dans le présent rapport, soit les infections au site de la plaie (21,0 %) et les granulomes (18,2 %). Une prévalence légèrement plus élevée d'effets indésirables graves était rapportée dans la monographie, tels que des péritonites (3,0 %) et des pneumopéritoines (6,1 %), comparativement à celles observées au Tableau 10. La monographie ne faisait pas mention de décès. Par ailleurs, moins de cas de dislocation de la sonde (2,5 %) et d'occlusion, d'entortillement ou de pli de la sonde (1,5 %) ont été rapportés dans la monographie du médicament comparativement à ceux répertoriés lors de la recension des documents portant sur l'innocuité du produit. Dans l'ensemble, 3,5 % des patients ont eu au moins un évènement indésirable lié à l'intervention endoscopique ou à l'utilisation de la sonde conduisant à l'arrêt du traitement.

5.2.1. Synthèse et appréciation globale des données probantes portant sur l'innocuité de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa

L'analyse des résultats issus de la recherche sur l'innocuité de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa suggère que cette intervention est associée à une fréquence relativement élevée d'évènements indésirables mais dont la grande majorité est de faible gravité. Les principaux problèmes rapportés en lien avec l'intervention endoscopique nécessaire pour la mise en place de la sonde sont l'infection au site de la plaie et les granulomes qui sont survenus dans 11,4 % et 4,7 % des cas, respectivement. Ceux reliés à l'appareillage servant à administrer le médicament incluent la dislocation, l'occlusion, l'entortillement, le pli, la fuite et les retraits non intentionnels de la sonde. La dislocation de la sonde constitue l'évènement indésirable le plus fréquemment rapporté avec une prévalence d'environ un patient sur cinq. L'étude des différentes publications en lien avec l'innocuité de cette pratique indique également qu'un ou plusieurs évènements indésirables peuvent survenir plus d'une fois chez un même patient durant un suivi. Ceci est particulièrement le cas pour les évènements indésirables en lien avec l'appareillage servant à administrer le médicament. Sur l'ensemble de la population incluse dans les études d'efficacité, les évènements indésirables les plus fréquents sont généralement les mêmes que ceux retrouvés dans l'ensemble de la population incluse dans les études retenues pour le volet innocuité et ceux rapportés dans la monographie du produit pharmaceutique. Cependant, une des principales limites de la monographie réside dans l'impossibilité de relier les évènements indésirables rapportés à des études précises, bien qu'une liste de références soit disponible à la fin du document.

Les évènements indésirables en lien avec l'intervention endoscopique sont majoritairement d'intensité légère à modérée et représentatifs de ceux généralement associés à la mise en place d'une sonde par GEP pour d'autres indications comme pour les patients recevant une alimentation entérale [63]. En effet, globalement, des taux de complications qui varient de 4 % à 23,8 % sont généralement observés dans la littérature à la suite de la mise en place d'une sonde par GEP pour diverses autres indications. Entre 3 % et 4 % des patients seraient affectés par des complications majeures (p. ex. : hémorragie, péritonite, décès) alors que les complications mineures sont plus courantes et se produisent dans 7,4 % à 20,0 % des cas (p. ex. : iléus, infections péristomiales, fuites, ulcères gastriques, retraits non-intentionnels de la sonde) [63]. Ces fréquences de complications mineures et majeures sont comparables à celles observées dans les études retenues portant sur l'innocuité de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa. D'ailleurs, parmi les études retenues dans le présent rapport, un taux de mortalité attribuable à la mise en place de la sonde par GEP de 0,4 % a été observé, ce qui est également semblable aux taux de mortalité généralement rapportés lors de la mise en place d'une sonde par GEP pour d'autres indications variant de 0 % à 2,1 % [63].

Tableau 10 : Évènements indésirables rapportés dans les documents d'innocuité sélectionnés

Évènements indésirables	Cas rapportés dans l'ensemble des études (n = 895)		Cas rapportés dans quatre des études incluses sur l'efficacité (n = 320) [18-20, 22]
	n études [ref]	Prévalence n (%)	Prévalence n (%)
Évènements indésirables reliés à l'intervention endoscopique nécessaire à la mise en place de la sonde			
Infection au site de la plaie	13 [18, 22, 33, 35, 36, 41, 42, 45, 48, 51, 53]	102 (11,4)	43 (13,4)
Granulome	4 [22, 33, 50, 51]	42 (4,7)	36 (11,3)
Péritonite	8 [18, 22, 29, 35, 38, 39, 48, 51]	20 (2,2)	10 (3,1)
Pneumopéritoine	5 [18, 22, 33, 40, 47]	21 (2,3)	18 (5,6)
Phlegmon (inflammation)	3 [33, 35, 41]	13 (1,5)	2 (0,6)
Perforation (intestinale, gastrique, hépatique)	6 [38-40, 47, 49, 54]	6 (0,7)	----
Volvulus intestinal, iléus, obstruction intestinale	3 [40, 60, 61]	4 (0,4)	----
Ulcère duodénal	4 [40, 47, 51, 55]	5 (0,6)	1 (0,3)
Décès	3 [43, 47, 51]	4 (0,4)	2 (0,6)
Hémorragie (intestinale, stomie)	1 [40]	2 (0,2)	----
Hyperthermie	2 [36, 49]	2 (0,2)	----
Arrêt cardiaque	1 [35]	1 (0,1)	----
Évènements indésirables reliés à l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa par une sonde mise en place par GEP			
Reliés à la sonde			
Dislocation de la sonde	18 [18, 22, 30, 32, 33, 35-39, 41-45, 47, 50, 51]	131 (14,6)	37 (11,6)
Occlusion, entortillement, pli de la sonde	20 [18, 29-31, 33-39, 41-43, 47, 48, 50, 51, 56]	76 (8,5)	16 (5,0)
Fuite de la sonde	8 [18, 29, 35, 36, 39, 41, 45, 49]	52 (5,8)	3 (0,9)
Retrait non-intentionnel de la sonde ou de la cassette de gel	10 [18, 29, 35, 36, 39, 42, 44, 46, 51, 57]	40 (4,5)	3 (0,9)
Réimplantation de la sonde	7 [30, 38, 40, 47, 48, 53, 57]	33 (3,7)	----
Remplacement de la sonde	6 [29, 31, 39, 43, 47, 48]	11 (1,2)	----
Détachement de la sonde	1 [54]	2 (0,2)	----
Pancréatite récidivante	1 [55]	1 (0,1)	----
Reflux gastro-oesophagien grave	1 [39]	1 (0,1)	----
Sonde incarcérée dans le jéjunum	1 [42]	1 (0,1)	----
Érosion de l'œsophage, du ventricule et du duodénum causée par la sonde	1 [48]	1 (0,1)	----
Cholécystite	1 [57]	1 (0,1)	----
Autres			
Pompe qui ne fonctionne pas	9 [18, 45, 48, 49, 51, 58, 59, 62]	39 (4,4)	12 (3,8)

5.3. Guides de pratique clinique et avis d'experts

Après l'évaluation de l'éligibilité et de la qualité méthodologique, deux guides de pratique ont été retenus dans le cadre de ce rapport d'évaluation [16, 17]. Les principales recommandations concernant l'utilisation d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa issues de ces guides sont présentées au Tableau 11.

Tableau 11. Recommandations relatives à l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa chez les personnes atteintes de la MP de stade avancé

Organismes (année) [réf]	Objectifs du guide de pratique	Recommandations	Preuves scientifiques
Movement Disorder Society (2011) [16]	Traitement des symptômes moteurs de la MP	• Les données suggèrent que l'infusion duodénale de lévodopa est probablement efficace pour le traitement des fluctuations motrices et dyskinésies	• 1 ECR [46]
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010) [17]	Diagnostic et prise en charge pharmacologique de la MP	• Il n'y a pas assez de données supportant l'utilisation routinière de la lévodopa administrée de façon intraduodénale • L'administration intraduodénale de lévodopa n'est pas recommandée	• 1 ECR [46] • 3 EO [45, 64, 65]

ECR : essai clinique randomisé, EO : étude observationnelle

Trois avis d'experts ont aussi été identifiés dans la recherche documentaire [16]. Ces documents sont de faible qualité méthodologique et reposent sur des données qui ne semblent pas toujours être issues d'une recherche systématique de la littérature scientifique. La possibilité d'un conflit d'intérêts doit être envisagée dans deux de ces avis d'experts [24-26]. Les méthodes de développement des recommandations ne sont pas explicitées dans les documents répertoriés. Les principales conclusions de ces avis d'experts sont présentées au Tableau 12.

Tableau 12. Conclusions relatives à l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa chez les personnes atteintes de la MP de stade avancé issues des avis d'experts

Auteurs (année) [ref]	Objectifs de l'avis d'experts	Nombres d'experts impliqués	Conclusions concernant l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa	Preuves scientifiques
Volkmann *et al.* (2013) [24]	Thérapies appropriées pour le traitement des symptômes moteurs de la MP de stade avancé	24	• Bénéfice pour le contrôle des fluctuations motrices; l'absence de données formelles ne permet pas d'émettre de conclusions fermes	• 1 ECR [18]
Kulisevsky *et al.* (2013) [25]	Indications des mesures thérapeutiques de prise en charge de la MP de stade avancé	16	• Efficace pour le contrôle des fluctuations motrices; pourrait probablement réduire les fluctuations motrices invalidantes • Malgré les complications associées au dispositif d'infusion, l'intervention est généralement bien tolérée	• 2 ECR [18, 66] • 10 EO [23, 48, 53, 64, 67-73]
Oertel *et al.* (2011) [26]	Interventions pour le contrôle des complications motrices de la MP de stade avancé	20	• Peut aider à stabiliser les patients présentant des fluctuations motrices liées à la MP ou secondaires aux traitements	• 2 ECR [46, 66] • 3 EO [64, 68, 72]

ECR : essai clinique randomisé, EO : étude observationnelle

5.3.1. Appréciation globale des guides de pratique clinique

Sur la base de preuves scientifiques similaires (un ECR et trois études observationnelles), les différents guides de pratique clinique fondés sur des données probantes arrivent à des conclusions divergentes. L'un suggère que l'infusion duodénale de lévodopa est probablement efficace pour le traitement des fluctuations motrices et dyskinésies tandis que l'autre ne recommande pas cette intervention sur la base de l'insuffisance des preuves scientifiques. Au plan méthodologique, ces deux guides de pratique clinique sont de bonne qualité. Leurs objectifs sont précis et pertinents à la problématique étudiée dans le cadre de ce rapport. De plus, malgré la présence de lacunes méthodologiques, la qualité de la recherche documentaire utilisée dans ces guides de pratique est adéquate. Les recommandations émises par ces organismes sont claires, facilement identifiables et sont basées principalement sur les résultats provenant d'un ECR [46] et de trois études observationnelles [45, 64, 65]. Ces preuves ont été répertoriées lors de la recherche documentaire mais n'ont pas été incluses dans ce rapport. Le guide de pratique clinique de la *Movement Disorder Society* manque toutefois d'information portant sur son processus de révision externe et aborde peu l'aspect de l'applicabilité des recommandations émises ainsi que son indépendance éditoriale [16]. Il convient également de souligner la possibilité de conflits d'intérêts puisque les auteurs de ce guide déclarent certains liens avec des compagnies commercialisant un gel intestinal de lévodopa/carbidopa (Abbott et Solvay). Malgré leurs faiblesses méthodologiques, les avis d'experts répertoriés suggèrent que l'administration continue de ce traitement chez les personnes atteintes de la MP de stade avancé pourrait être bénéfique pour le contrôle des fluctuations motrices.

En somme, de l'analyse des recommandations de pratique clinique et des avis d'experts, il ressort que l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa chez les personnes atteintes de MP de stade avancé pourrait potentiellement procurer un bénéfice positif en réduisant les fluctuations motrices involontaires. Cependant, la portée de cette recommandation est limitée par le nombre, le devis et la qualité des études sur lesquelles elle repose.

5.4. Expérience de l'Unité des troubles du mouvement André Barbeau

L'expérience de l'Unité des troubles du mouvement André Barbeau du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) concernant l'administration d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa chez les personnes atteintes de la MP de stade avancé a été documentée dans le cadre de ce rapport d'évaluation. Une entrevue portant sur l'historique de l'utilisation de ce médicament dans cette clinique, la population ciblée, ainsi que les effets et complications observés chez la clientèle traitée a été réalisée via une conférence téléphonique avec un neurologue pratiquant dans cette unité de soins. Un sommaire de cette discussion est présenté au Tableau 13.

Tableau 13. Sommaire de la discussion concernant différents aspects organisationnels de l'utilisation d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa à l'Unité des troubles du mouvement André Barbeau du CHUM

Aspects abordés	Sommaire de la discussion
Historique d'utilisation	• Le traitement a d'abord été introduit il y a quatre ans dans le cadre d'une étude clinique sur un petit nombre de sujets. • Cette intervention est maintenant officialisée depuis un an et demi (printemps 2013).
Population ciblée et intervention	• Une bonne sélection des patients susceptibles de bénéficier de ce traitement constitue l'élément clé de la réussite de celui-ci. • Les cas des patients susceptibles de recevoir le traitement sont discutés en réunion multidisciplinaire. • Les personnes éligibles sont identifiées à l'aide d'un protocole maison. La population ciblée possède des caractéristiques similaires à celle pouvant bénéficier d'une neurochirurgie ou d'une stimulation cérébrale profonde. Une discussion est entamée avec le patient afin qu'il puisse choisir le traitement qui serait le plus approprié considérant les risques et les bénéfices de chacune des interventions. • Les patients choisissant de recevoir un gel intestinal de lévodopa/carbidopa sont vus en clinique externe ou lors d'une hospitalisation afin d'évaluer la réponse au traitement via une administration par un tube nasogastrique. La réponse au traitement des patients est évaluée par la mesure des périodes ON. • Si la réponse au traitement est positive, le patient est hospitalisé pour planifier la mise en place de la sonde par GEP par un gastroentérologue. Une fois la sonde installée, le patient reste hospitalisé pour l'ajustement de la dose à administrer. Au total, le patient reste hospitalisé pour une période de trois jours. • Les patients sont vus périodiquement en clinique externe par un infirmier spécifiquement formé pour le suivi des patients recevant ce traitement. • Actuellement, une dizaine de patients reçoivent un gel intestinal de lévodopa/carbidopa (Duodopa[MC]). Celui-ci est administré via la mesure du patient d'exception de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).
Effets observés	• Selon le neurologue interpellé, l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa est efficace et les bénéfices observés sont plus importants que les risques encourus. • Des améliorations de la qualité de vie ont notamment été observées.
Complications observées	• Il est fréquent d'observer des évènements indésirables suivant l'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa. Ceux-ci sont principalement en lien avec le déplacement du tube ou la gastrostomie et des infections de la stomie. • Des cas de péritonites de même que d'abandons du traitement ont été constatés. • Le profil d'innocuité spécifique au médicament est similaire à celui observé pour la forme orale de lévodopa. • Le taux de complications semble diminuer avec le temps en lien avec la courbe d'apprentissage des gastroentérologues. • Les patients présentant des évènements indésirables sont pris en charge par l'infirmier dédié au suivi des patients traités ou référés à un gastroentérologue. La prise en charge des évènements indésirables est à la charge de l'hôpital. • Augmentation de la charge de travail pour le neurologue.

5.5. Évaluation sommaire des impacts potentiels reliés à l'introduction du gel intestinal de lévodopa/carbidopa au CHU de Québec

Une hospitalisation d'une durée de cinq à sept jours est à prévoir pour chaque patient afin d'amorcer le traitement avec le gel intestinal de lévodopa/carbidopa. Cette période d'hospitalisation est utilisée afin de procéder à la mise en place de la sonde par GEP, d'ajuster sur une base individuelle les doses ainsi que d'effectuer une surveillance étroite des éventuelles complications. Avant la mise en place de la sonde par gastrostomie, une réponse clinique positive à l'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa au moyen d'une sonde nasoduodénale temporaire est effectuée pour tous les patients. L'ajustement des doses s'établit en fonction de l'état clinique du patient par une infirmière. L'hospitalisation des patients serait le mode privilégié au départ pour l'introduction de cette nouvelle pratique au CHU de Québec.

5.5.1. Ressources humaines

L'introduction du gel intestinal de lévodopa/carbidopa dans l'arsenal thérapeutique de la MP implique l'ajout d'une ressource en soins infirmiers soit une infirmière clinicienne pour l'ajustement du gel intestinal de lévodopa/carbidopa et le suivi des patients qui vont recevoir ce médicament. La Corporation AbbVie, compagnie commercialisant un gel intestinal de lévodopa/carbidopa, est responsable de dispenser la formation initiale au personnel des hôpitaux qui auront la responsabilité de prendre en charge et d'assurer le suivi des patients recevant ce traitement [74]. Cette formation est à prévoir pour le personnel infirmier de l'unité des sciences neurologiques et de la salle d'endoscopie, mais également pour les pharmaciens, les infirmières de liaison, le personnel de l'urgence ainsi que les partenaires en première ligne en dehors du CHU de Québec (CLSC, médecin de famille) qui sont suceptibles dans l'exercice de leur fonction de donner des soins à cette clientèle. L'infirmière clinicienne contribue, avec l'équipe médicale, à l'ajustement de la dose de médicament à recevoir en fonction de l'état clinique du patient. Par ailleurs, un spécialiste en gastroentérologie doit être impliqué pour la mise en place de la sonde par GEP. Le neurologue collabore étroitement avec celui-ci pour le suivi des évènements indésirables en lien avec l'intervention endoscopique relative à l'installation de la sonde et le système d'administration du médicament.

Globalement, selon les experts du groupe de travail du CHU de Québec, aucun ajout de ressources humaines ne serait à prévoir par la suite pour la prise en charge de la clientèle visée par ce médicament qui fréquente déjà la Clinique du trouble du mouvement de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus (HEJ). Le nombre estimé d'usagers pouvant bénéficier de ce médicament est estimé à environ cinq par année. La charge de travail réelle pour asssurer le suivi des patients et la prise en charge des évènements indésirables demeure pour le moment un élément inconnu.

5.5.2. Ressources financières

Comme le traitement amorcé en milieu hospitalier va se poursuivre à l'extérieur de l'établissement, il est nécessaire pour le neurologue d'obtenir au préalable une autorisation de la RAMQ pour le remboursement du gel intestinal de lévodopa/carbidopa via la mesure du patient d'exception. Cette mesure permet la couverture, par le régime public d'assurance médicaments, de médicaments non inscrits à la *Liste de médicaments ou de médicaments d'exception* prescrits pour une indication thérapeutique ne figurant pas à la Liste [75]. Ces médicaments doivent être d'une nécessité particulière et exceptionnelle pour la personne assurée. À noter que le coût quotidien du gel intestinal de lévodopa/carbidopa (166 $) est supérieur à celui des associations disponibles de lévodopa et de carbidopa administrées par voie orale (moins de 3 $) [76].

Les coûts récurrents reliés à l'ajout d'une infirmière clinicienne représentent un montant variant de 43 865 $ à 78 171 $ par année selon la convention collective actuelle. Une entente a été conclue en novembre 2013 entre la Corporation AbbVie et le CHU de Québec. Cette entente prévoit la couverture des coûts associés à la médication lors du séjour initial en milieu hospitalier, le matériel (tubes, connecteurs, adaptateurs) requis pour la mise en place de la sonde par GEP et la pompe permettant l'administration du médicament (pompe CADD-Legacy, modèle 1400) pour un maximum de 24 patients. Dans le cadre de cette entente, AbbVie s'engage à assurer la responsabilité de l'entretien et de la réparation de la pompe en cours d'utilisation par le patient et à remplacer celle-ci lorsqu'elle est endommagée ou inutilisable. Toutefois, à la fin de la période de cette entente, soit un an après l'introduction initiale de la technologie, les coûts récurrents pour l'introduction de cette médication au CHU de Québec, excluant les coûts d'hospitalisation et les honoraires des médecins, s'élèveraient à 3 316 $ par patient [74]. Ce coût exclut les frais relatifs à l'hébergement du patient en milieu hospitalier, au matériel nécessaire à la prise en charge du patient lors de son hospitalisation ou à la prise en charge des évènements indésirables ainsi que les honoraires des médecins. Il est à noter qu'une portion des coûts pour l'ajustement initial de la dose du gel intestinal de lévodopa/carbidopa attribuable à l'hospitalisation pourrait être réduite dans le futur avec une prise en charge possible des pateints au CHU de Québec en mode ambulatoire.

5.5.3. Clientèle et proches aidants

Selon la Corporation AbbVie, l'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa aux personnes atteintes de la MP de stade avancé pourrait entraîner une réduction des coûts d'hospitalisation et des traitements tout en offrant la possibilité aux patients de réintégrer le marché du travail [77]. Des effets positifs sur la qualité de vie des patients sont rapportés dans les études recensées dans le cadre de ce rapport d'évaluation sans qu'il soit possible toutefois de porter un jugement sur la signification au plan clinique. Quant aux proches aidants, deux des séries de cas répertoriées suggèrent que l'administration de gel intestinal de lévodopa/carbidopa chez des personnes atteintes de MP n'a pas eu d'impact significatif sur la qualité de vie des proches aidants [19] ou sur la surcharge de travail et la répercussion sur l'état d'esprit de ces derniers [20].

6. DISCUSSION

La prise en charge de la MP de stade avancé représente un défi au plan clinique alors que les options thérapeutiques disponibles pour contrôler les fluctuations motrices involontaires se limitent à quelques choix possibles pour maintenir une qualité de vie acceptable pour les patients. Le présent rapport dresse un tableau le plus exhaustif possible des données probantes disponibles sur l'une de ces options que représente l'administration d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa chez les patients atteints de la MP de stade avancé dont la réponse aux autres associations d'antiparkinsoniens n'est plus satisfaisante.

De l'information recueillie via la littérature scientifique sur l'efficacité et l'innocuité entourant ce mode d'administration, des échanges avec le groupe de travail interdisciplinaire, de l'expérience d'utilisation du gel intestinal de lévodopa/carbidopa ailleurs au Québec ainsi que de l'analyse des impacts organisationnels et financiers pour le CHU de Québec se dégagent les constats suivants :

1. **Malgré les incertitudes, l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa semble constituer une intervention thérapeutique efficace chez les personnes atteintes de la MP de stade avancé**

Sur l'ensemble des documents identifiés via la stratégie de recherche utilisée dans le cadre de ce rapport d'évaluation, peu de documents étaient éligibles et de bonne qualité méthodologique. La preuve d'efficacité s'appuie principalement sur un ECR [16, 17] et cinq séries de cas prospectives [24-26], de même que deux guides de pratique clinique [16, 17] et l'avis de trois groupes d'experts dans le traitement de la MP [24-26]. Quelle que soit la nature des devis d'études considérées, les auteurs ont conclu à l'efficacité du gel intestinal de lévodopa/carbidopa. Les résultats des études recensées suggèrent que cette intervention serait efficace pour réduire la durée des périodes OFF et les complications motrices liées à la médication, tout en améliorant la qualité de vie des personnes atteintes de MP [18-23]. Deux études indiquent que l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa pourrait amener un bénéfice sur la durée des périodes ON sans fluctuation motrice [18, 22] mais avoir peu d'impact sur la durée des périodes ON avec fluctuations motrices invalidantes. Les données issues de la littérature suggèrent également que l'administration continue du gel intestinal de lévodopa/carbidopa n'a pas d'impact significatif sur la qualité de vie et le fardeau des proches aidants [19, 20]. Les guides de pratique et les avis d'experts reconnaissent que l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa pourrait être efficace pour le traitement des personnes atteintes de la MP de stade avancé. Cependant, certains nuancent leurs propos en raison de la faible qualité des preuves disponibles.

Les bénéfices du gel intestinal de lévodopa/carbidopa observés dans les études recensées sont statistiquement significatifs. Cependant, aucun des auteurs des études répertoriées n'a apprécié la signification au plan clinique des variations observées dans les scores aux questionnaires ou dans les durées des périodes ON ou OFF. Sur la base des données à six mois de deux études portant sur l'efficacité d'une monothérapie de ropinirol pour le traitement des personnes atteintes de la MP de stade 1 à 3 sur l'échelle de Hoehn et Yahr, des auteurs ont suggéré qu'une différence de cinq points au questionnaire UPDRS – section III pourrait constituer une différence cliniquement significative [78]. En admettant que ces données s'appliquent à une population de MP à un stade avancé, les variations des scores rapportés dans les études de Fernandez *et al.*, de Honig *et al.* et de Zibetti *et al.* pourraient être considérées cliniquement significatives [21-23]. Pour ce qui est de la durée des périodes OFF évaluée à l'aide d'un journal de bord personnel chez des patients traités à la lévodopa, une étude suggère après six mois de suivi, qu'une différence d'une heure pourrait s'avérer cliniquement significative chez les personnes ayant eu une réponse minimale à la lévodopa [79]. En considérant les limites liées à la généralisation des résultats de cette étude, la réduction observée de la durée de la période OFF, dans l'étude d'Olanow *et al.* et celle de Fernandez *et al.* pourrait s'avérer cliniquement significative [18, 22]. Pour ce qui est des autres paramètres tels que l'évaluation de la qualité de vie ou de la durée des périodes ON avec ou sans fluctuation motrice invalidante, aucune différence minimale importante de durée ou de score n'a été suggérée. De ce fait, il est impossible de statuer sur la signification clinique des variations de ces indicateurs observées dans les études retenues. Toutefois, quel que soit l'outil de mesure utilisé (questionnaires PDQ-39 ou PDQ-8), une amélioration significative de la qualité de vie des sujets est observée. L'ampleur de l'effet sur la qualité de vie varie en fonction du questionnaire utilisé. Bien qu'il s'agisse d'une version écourtée du PDQ-39, le questionnaire PDQ-8 est plus sensible aux variations en raison du nombre d'énoncés évalués. En effet, le questionnaire UPDRS évalue l'impact de différents symptômes, moteurs ou non, sur la qualité de vie fonctionnelle du patient. Toutefois, une corrélation positive entre les questionnaires PDQ-39 et UPDRS–section II a été observée dans la littérature (corrélation de Spearman : 0,753; p = 0,01) [80].

Les études primaires sur l'évaluation de l'efficacité du gel intestinal de lévodopa/carbidopa présentent plusieurs lacunes méthodologiques en raison notamment du nombre limité de sujets étudiés, de la courte durée de suivi des patients (trois à 36

mois), du taux élevé d'abandon, des analyses statistiques non optimales et de l'apparence de conflits d'intérêts avec la Corporation AbbVie. L'implication de la Corporation AbbVie dans les études répertoriées est omniprésente et on ne peut écarter la possibilité qu'elle pourrait avoir influencé positivement les résultats. Par exemple, dans le cas de l'ECR d'Olanow *et al.*, la compagnie a été impliquée dans le développement de l'étude, la collecte de données, le suivi des patients et l'analyse statistique des résultats en plus d'avoir financé l'étude et d'avoir révisé le manuscrit de l'article. Les auteurs des séries de cas rapportent aussi des conflits d'intérêts avec la Corporation AbbVie. Un biais de sélection lors de la procédure pour inclure les patients dans les études ne peut également être totalement éliminé. La procédure initiale standard d'évaluation du gel intestinal de lévodopa/carbidopa implique de mesurer dans un premier temps la réponse du patient au médicament via une administration par un tube nasoduodénal. Ainsi, seuls les patients ayant toléré la procédure et qui présentent une réponse adéquate au médicament se verront offrir la possibilité de poursuivre le traitement par la voie d'une GEP. En plus de cette considération, s'ajoute un autre facteur dans l'ECR d'Olanow *et al*. soit l'évaluation avant la randomisation de l'assiduité du patient à remplir le journal de bord et la concordance des données avec celles du médecin évaluateur [18]. Dans la série de cas de Zibetti *et al.*, une réponse initiale à la lévodopa définie par une diminution d'au moins 33 % du score initial au questionnaire UPDRS–section III était un prérequis à l'entrée dans l'étude [21]. Des taux d'abandons significatifs variant de 32 % à 45 % ont également été observés dans trois des séries de cas incluses [19-21] dans ce rapport, laissant suspecter un biais d'attrition qui peut mener à une surestimation de l'effet du médicament. L'ensemble de ces facteurs pourrait avoir influencé les résultats en faveur de l'intervention mais questionne également la capacité de généraliser ces résultats à une plus large population de patients atteints de MP de stade avancé. Les auteurs restent toutefois critiques dans leurs conclusions et plusieurs mentionnent que des études de plus grande envergure devraient être effectuées.

Sans remettre en question la validité de l'outil au plan clinique, la direction et l'ampleur de l'effet sur les symptômes moteurs de la maladie évalués à l'aide du questionnaire UPDRS-section III varient d'une étude à l'autre dans les séries de cas analysées. Ceci pourrait en partie être lié à la nature même de l'outil utilisé qui, contrairement au journal de bord personnel, est davantage une mesure d'appréciation qualitative que quantitative en période ON de l'amélioration des symptômes de la maladie. Cette section du questionnaire inclut plusieurs items dont l'évaluation de la posture, la rigidité, les tremblements et les dyskinésies qui pourraient varier en fonction d'autres problèmes médicaux concomitants tels qu'un accident vasculaire cérébral, de l'arthrose ou des problèmes orthopédiques affectant ainsi la sensibilité de cet outil. L'ampleur et la direction de l'effet mesurées par le score au questionnaire UPDRS–section III varient également en fonction de la durée du suivi des patients suggérant que le bénéfice du traitement serait plus significatif dans les études où le suivi est de courte durée [22, 23]. À défaut d'avoir des résultats d'une étude prospective de longue durée avec un groupe de comparaison sur le gel intestinal de lévodopa/carbidopa, il n'est pas possible de déterminer si la différence persiste ou s'amenuise dans le temps par un effet relié soit à l'inefficacité du médicament (p. ex. : tolérance, trouble d'absorption), soit la progression de la maladie. Ces questions ne semblent pas pour le moment pouvoir être répondues.

2. L'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa via une GEP: une modalité innovante mais non sans risque pour le patient

Bien que ce rapport d'évaluation n'ait pas porté sur les évènements indésirables en lien avec le gel intestinal de lévodopa/carbidopa, il est toutefois reconnu que le profil d'innocuité est similaire à celui de la lévodopa [74]. Les évènements indésirables les plus couramment liés à l'administration de la lévodopa incluent un rythme cardiaque irrégulier, une sensation de vertige ou de perte de conscience en position debout et un changement de l'état mental comme des hallucinations ou la dépression [74].

La mise en place d'une sonde via une GEP est nécessaire afin de pouvoir administrer le gel intestinal de lévodopa/carbidopa. Bien que cette intervention par voie endoscopique soit fréquemment effectuée en milieu clinique, il n'en demeure pas moins que cette procédure chirurgicale est associée à la survenue d'évènements indésirables au site de la plaie, dont les infections de la stomie et le développement de granulomes. L'intervention peut également, dans de rares cas, causer une péritonite ou un pneumopéritoine qui sont des incidents pouvant avoir des conséquences graves pour la santé du patient. Des évènements indésirables sont également rapportés assez fréquemment avec l'utilisation de la sonde pour l'administration du médicament et se résument à des dislocations, des occlusions, des entortillements, des plis, des fuites et même des retraits non-intentionnels de cette dernière ou de la cassette de gel. La fréquence de survenue de ces évènements indésirables chez les patients sous traitement avec le gel intestinal de lévodopa/carbidopa est semblable à celle généralement observée avec ce type de procédure pour d'autres indications médicales [63]. Certains évènements indésirables peuvent toutefois survenir plus d'une fois chez un même patient. Bien qu'ils soient de faible gravité, ces évènements indésirables peuvent alourdir le processus de prise en charge de ces patients en milieu hospitalier (chirurgie, hospitalisation, médication) et occasionner pour le patient des déplacements fréquents réduisant ainsi, la qualité de son expérience de soins. Le taux d'évènements indésirables reliés à l'administration du

gel intestinal de lévodopa/carbidopa dans les études a un impact direct sur l'adhésion des patients au traitement. En effet, environ 60 % des sujets qui ont abandonné les études l'ont fait en raison de la survenue d'évènements indésirables.

En somme, les données probantes portant sur l'innocuité et la sécurité du mode d'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa suggèrent que ce traitement semble être sécuritaire pour le patient. Néanmoins, malgré la faible fréquence des évènements indésirables graves, les personnes désirant entreprendre ce traitement auraient tout avantage à connaître les risques associés à cette intervention et au mode d'administration du médicament afin de pouvoir prendre une décision éclairée.

3. L'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa aux patients atteints de MP de stade avancé au CHU de Québec : une innovation à encadrer et à optimiser.

À la lumière des données probantes disponibles, l'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa chez les personnes atteintes de MP de stade avancé est-elle une pratique à encourager ? En considérant l'ensemble des incertitudes à ce sujet, les différents éléments issus des données probantes suggèrent que, pour le moment, l'introduction du gel intestinal de lévodopa/carbidopa dans l'arsenal thérapeutique de la MP de stade avancé répond davantage aux critères d'une pratique innovante plutôt qu'un standard de pratique. En effet, cette intervention répond à un besoin de santé et représente pour le patient une nouvelle possibilité de traitement accompagnée de bénéfices positifs. Cependant, les incertitudes liées à la démonstration de la preuve de l'efficacité du traitement et de la sécurité du mode d'administration, aux impacts potentiels de son introduction sur l'organisation des soins et à son statut réglementaire au Québec font en sorte que l'utilisation du gel intestinal de lévodopa/carbidopa cadre bien avec la notion de traitement se situant au milieu de son processus de maturation clinique ouvrant ainsi la porte à de nouvelles pistes de recherche. Par exemple, le positionnement de cette intervention dans l'arsenal thérapeutique et la trajectoire de soins de la MP reste à être déterminé puisque peu d'études comparatives entre cette intervention et les autres options thérapeutiques de la MP de stade avancé (p. ex. : la SCP) sont disponibles.

Santé Canada, dans une monographie de produit portant sur un gel intestinal de lévodopa/carbidopa, a défini un cadre pour orienter la sélection des patients atteints de la MP à un stade avancé qui pourraient recevoir ce traitement [2]. Toutefois, notamment parce que des hauts taux d'abandons en raison d'effets indésirables ont été observés dans les études répertoriées, la sélection de la clientèle pouvant le plus bénéficier de ce traitement constitue un élément clé et, par conséquent, d'autres critères que ceux déjà énoncés par Santé Canada doivent être regardés pour encadrer l'introduction de cette pratique innovante dans le réseau de la santé. Par exemple, la capacité du patient à gérer la pompe et la tubulure ou l'importance du réseau social autour du patient sont des critères importants à considérer lors de la sélection des patients susceptibles de bénéficier du traitement. La littérature scientifique révisée semble indiquer qu'en plus d'une maîtrise non satisfaisante des fluctuations motrices suivant la prise d'antiparkinsoniens traditionnels, la population ciblée par le gel intestinal de lévodopa/carbidopa ne devrait pas présenter de problèmes psychiatriques cliniquement significatifs. Selon l'expert consulté à l'Unité des troubles du mouvement André Barbeau du CHUM, la population ciblée pourrait être sensiblement la même que celle éligible à la stimulation cérébrale profonde. Toutefois, l'opinion des neurologues spécialistes en troubles du mouvement impliqués dans le groupe de travail du présent rapport divergent un peu à ce sujet. Ils ont indiqué que les patients éligibles pourraient correspondre à ceux chez qui une stimulation cérébrale profonde n'est pas envisageable pour des raisons telles qu'un âge avancé, la présence d'un trouble cognitif significatif, la présence de symptômes psychiatriques non contrôlés ou le refus de considérer la SCP comme traitement[1]. Également, il apparaît essentiel, à la lumière des données probantes d'innocuité disponibles, que les patients aient accès à toute l'information nécessaire à une prise de décision éclairée quant au choix du traitement afin d'assurer l'adhésion à long terme au traitement.

De plus, l'impact réel de cette thérapie sur les ressources humaines à l'interne reste inconnu même si les données préliminaires recensées suggèrent que l'introduction de cette innovation aurait peu d'impact. Néanmoins, les discussions actuelles convergent vers l'ajout d'une infirmière clinicienne pour assurer un suivi adéquat de cette clientèle. De plus, la charge de travail que pourrait représenter le suivi des patients ainsi que la prise en charge des évènements indésirables est un autre élément à mieux documenter pour mieux apprécier l'impact sur les ressources. Une formation sera requise pour le personnel infirmier de l'unité des sciences neurologiques et de la salle d'endoscopie, les autres membres du personnel du CHU de Québec (pharmaciens, infirmières de suivi, gastroentérologues, infirmières de stomie, infirmières de liaison, personnel de l'urgence) et également pour d'autres professionnels de la santé en première ligne qui donnent des soins à cette clientèle. La mise en place de ressources dédiées au suivi des patients recevant ce traitement est nécessaire. Aussi, puisque l'administration de ce médicament implique la mise en place d'une sonde par GEP, la disponibilité d'une équipe en gastroentérologie est essentielle à la prise en charge des patients qui pourraient développer des évènements indésirables en lien avec l'installation de la sonde ou la sonde elle-même.

[1] Communication par courriel entre S.L. et Dre Mélanie Langlois, neurologue au CHU de Québec, le 25 août 2014.

L'impact net engendré par l'administration de ce nouveau médicament sur la santé du patient ainsi que sur l'organisation des services de santé (les gains potentiels dans les interventions, les impacts financiers, etc.) sont des éléments inconnus et non négligeables qui méritent d'être documentés dans le cadre de l'introduction d'une pratique innovante. En effet, l'introduction d'une nouvelle thérapie médicamenteuse entraîne souvent des changements, parfois importants, dans la façon de dispenser, d'utiliser et d'organiser certains services [81].

En somme, l'introduction dans l'arsenal thérapeutique disponible au CHU de Québec du gel intestinal de lévodopa/carbidopa pour le traitement de la MP de stade avancé nécessite d'optimiser les pratiques actuelles mais aussi de mettre en place de nouvelles mesures afin de limiter les impacts organisationnels et financiers afin de s'assurer que ce traitement constitue la meilleure intervention au bénéfice du patient. L'entente prévue avec la Corporation AbbVie pour la première année d'utilisation de cette innovation représente une opportunité de documenter les impacts de ce mode d'administration de la lévodopa/carbidopa sur la clientèle et l'organisation des soins et services de santé. Cette documentation de la pratique sur le terrain pourrait permettre de mieux évaluer les impacts réels de l'introduction du gel intestinal de lévodopa/carbidopa au CHU de Québec. Toutefois, ce lien d'affaire ne doit en aucun moment être considéré comme un argument en faveur de la prise de décision pour l'introduction de cette option dans l'arsenal thérapeutique qui doit reposer avant tout sur une analyse des bénéfices et des risques pour les patients.

7. RECOMMANDATIONS

Recommandation 1

Considérant que

- Le CHU de Québec doit atteindre les plus hauts standards de qualité en intégrant l'évaluation de la pertinence, de l'efficacité, de la qualité et de la sécurité de l'ensemble des interventions offertes à la clientèle;
- Les options thérapeutiques sont limitées pour les patients atteints de la maladie de Parkinson de stade avancé qui présentent des fluctuations motrices involontaires non contrôlées de façon satisfaisante avec des associations standards d'antiparkinsoniens;
- Un gel intestinal de lévodopa/carbidopa est présentement approuvé par Santé Canada pour le traitement des personnes atteintes de la MP de stade avancé mais non inscrit sur la Liste des médicaments – Établissement de la RAMQ;
- Malgré les incertitudes relatives aux données probantes disponibles, l'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa pourrait constituer une innovation efficace et sécuritaire pour contrôler les fluctuations motrices involontaires et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de maladie de Parkinson de stade avancé;
- Le mode d'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa est associé à des évènements indésirables qui doivent être pris en considération lors de la décision du patient d'initier ou non le traitement;
- La définition des critères d'éligibilité constitue un élément clé du succès de la thérapie, notamment en raison des taux d'abandons répertoriés, des effets indésirables et de la capacité du patient de gérer le mode d'administration;
- Il est pertinent de documenter l'expérience d'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa chez les patients atteints de la MP de stade avancé pour développer la preuve et soutenir les décisions;
- La décision d'introduire ou non cette pratique innovante ne doit pas simplement s'appuyer sur le fait que les coûts entourant ce traitement seront couverts, pour une période déterminée, par une compagnie commercialisant ce médicament.

Il est recommandé au CHU de Québec d'introduire, à titre de pratique innovante, l'utilisation d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa en tant que médicament de nécessité médicale pour la prise en charge des personnes

- **rencontrant les critères diagnostiques de la maladie de Parkinson de stade avancé et,**
- **répondant à la lévodopa et,**
- **dont la maîtrise des fluctuations motrices et hyper/dyskinésies invalidantes et graves est insatisfaisante suivant l'administration d'autres associations de médicaments antiparkinsoniens et,**
- **ne présentant aucun problème psychiatrique cliniquement significatif.**

Cette recommandation est conditionnelle au respect des éléments suivants :

- Que les patients aient accès à toute l'information nécessaire à une prise de décision éclairée et partagée relativement aux bénéfices et aux risques attendus avec l'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa, de même que sur les autres options thérapeutiques disponibles (p. ex. : la SCP);

- Que les patients chez qui on envisage d'introduire cette intervention aient une capacité fonctionnelle et un réseau social bien développés pour prendre en charge la pompe et les diverses modalités liées à l'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa;

- Que les patients recevant cette intervention soient suivis par un personnel (infirmières cliniciennes, médecins, pharmaciens) formé relativement au mode d'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa;

- Que les deux premières années d'utilisation du gel intestinal de lévodopa/carbidopa puissent servir à documenter
    - les caractéristiques des patients traités
    - les bénéfices pour le patient

        - indicateurs proposés de suivi :
            - ✓ Durées des périodes ON et OFF (journal de bord)
            - ✓ Symptômes moteurs et complications motrices liées au médicament (scores aux sections III et IV du questionnaire UPDRS)
            - ✓ Qualité de vie (PDQ-8)
    - la fréquence d'évènements indésirables chez les personnes traitées et leurs implications pour le patient et le CHU de Québec
        - indicateurs proposés de suivi :
            - ✓ Tous les évènements indésirables nécessitant une visite à l'hôpital
            - ✓ Fréquence des évènements indésirables graves (péritonite, pneumopéritoine)
            - ✓ Nombre de visites à l'hôpital par patient dues à des évènements indésirables
            - ✓ Professionnels de la santé impliqués dans la prise en charge de chacun des effets indésirables (infirmières cliniciennes, infirmières de stomie, gastroentérologues, neurologues)
    - le taux d'abandon et les raisons sous-jacentes;
    - une estimation des coûts associés à la mise en place de la sonde requise pour l'administration du médicament et aux épisodes subséquents de consultation ou d'hospitalisation liés aux évènements indésirables;
    - l'impact du suivi des patients et de la prise en charge des évènements indésirables sur les ressources humaines.

- que les neurologues de la Clinique du trouble du mouvement de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec définissent *a priori* pour chacun des indicateurs d'efficacité soit une valeur de référence, soit des critères d'amélioration cliniquement significative;

- que l'expérience d'utilisation du gel intestinal de lévodopa/carbidopa soit révisée après la première année d'introduction par les neurologues de la Clinique du trouble du mouvement de l'HEJ du CHU de Québec, soit à la fin de l'entente avec la Corporation AbbVie. Cette révision devrait être réalisée à la lumière des données cliniques et organisationnelles issues de la documentation de la pratique et permettre d'effectuer, au besoin, certains ajustements dans la prise en charge des patients traités avec ce médicament en fonction des résultats observés;

- que l'expérience d'utilisation du gel intestinal de lévodopa/carbidopa soit réévaluée à la fin de la deuxième année afin de revoir sa pertinence comme traitement offert au CHU de Québec pour les personnes atteintes de la maladie de Parkinson de stade avancé comparativement à la prise orale d'une association de lévodopa/carbidopa ou à la stimulation cérébrale profonde. Une prise de décision partagée quant à la poursuite de l'utilisation de ce médicament au CHU de Québec devrait être sous la responsabilité du Comité clinique stratégique du CHU de Québec. Le Comité de pharmacologie du CHU de Québec devrait également être avisé de tout changement quant à l'utilisation de ce traitement.

Recommandation 2

Considérant que

- Les preuves de l'efficacité et de l'innocuité du gel intestinal de lévodopa/carbidopa doivent être appuyées par d'autres données probantes;
- Peu d'études permettent de bien positionner l'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa dans l'arsenal thérapeutique pour prendre en charge adéquatement les patients atteints de la MP de stade avancé;
- Peu d'études permettent de déterminer si l'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa constitue une intervention efficace et rentable au plan pharmacoéconomique;
- Le CHU de Québec doit se distinguer parmi les meilleurs en atteignant des niveaux académiques supérieurs dans ses secteurs spécialisés et surspécialisés.

Il est recommandé aux médecins, professionnels et chercheurs experts de la maladie de Parkinson du CHU de Québec de s'associer avec le Bureau de direction du Centre de recherche du CHU de Québec afin de soutenir le développement des structures de recherche permettant la réalisation de recherches cliniques et évaluatives sur la prise en charge des patients atteints de la maladie de Parkinson de stade avancé.

8. CONCLUSION

L'objectif de ce rapport était d'évaluer les dimensions d'efficacité, d'innocuité et de sécurité et les impacts organisationnels en lien avec l'utilisation du gel intestinal de lévodopa/carbidopa chez les patients atteints de la MP de stade avancé.

La revue des données probantes suggère que l'administration continue du gel intestinal de lévodopa/carbidopa est associée à des bénéfices notamment sur les fluctuations motrices involontaires et la qualité de vie des personnes atteintes de la MP de stade avancé. Toutefois, plusieurs incertitudes persistent au sujet de l'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa particulièrement quant à la signification clinique des améliorations observées, aux effets à long terme pour le contrôle de la maladie et à l'efficacité comparativement à d'autres options thérapeutiques. La présente analyse indique également que l'administration du gel intestinal de lévodopa/carbidopa via une sonde installée par GEP n'est pas sans risque. Les complications liées à son mode d'administration devraient être prises en considération dans le processus de prise de décision du patient d'initier ou non ce traitement.

Compte tenu de l'état actuel des données probantes, l'UETMIS recommande l'introduction au CHU de Québec du gel intestinal de lévodopa/carbidopa à titre de pratique innovante pour la prise en charge des personnes atteintes de la MP de stade avancé répondant à certains critères cliniques. Cette pratique devra être encadrée afin de documenter, pendant les deux premières années d'introduction, les bénéfices pour le patient, la fréquence des évènements indésirables et leurs conséquences de même que les impacts sur les ressources du CHU de Québec. La décision quant à la poursuite de l'utilisation du gel intestinal de lévodopa/carbidopa devra faire l'objet d'une réévaluation par les parties prenantes intéressées afin de revoir sa pertinence comme traitement offert au CHU de Québec. Considérant la nature innovante de cette intervention et les incertitudes, l'UETMIS recommande également d'encourager la recherche clinique pour améliorer les connaissances entourant le positionnement de ce traitement dans l'arsenal thérapeutique de la MP de stade avancé.

ANNEXES

Annexe 1 – Liste des organismes, des associations professionnelles et des bases de données considérés pour la recherche documentaire dans la littérature grise

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche
Mots-clés **Sites en anglais** : *Duodopa*, *levodopa-carbidopa*, *gel* **Sites en français** : Duodopa, lévodopa-carbidopa, gel				
Sites Internet généraux visités				
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé	Canada	http://www.cadth.ca/fr	0
AFSSPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	France	www.afssaps.fr/	0
AHRQ	*Agency for Healthcare Research and Quality*	États-Unis	http://www.ahrq.gov/	1
ASERNIP-S	*Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical*	Australie	http://www.surgeons.org/racs/research-and-audit/asernip-s	0
AHTA	*Adelaïde Health Technology Assessment*	Australie	http://www.adelaide.edu.au/ahta/	0
CEBM	*Center for Evidence-based Medicine*	Royaume-Uni	http://www.cebm.net/	0
CEDIT	Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques	France	http://cedit.aphp.fr/	0
DACEHTA	*Danish Centre for Health Technology Assessment*	Danemark	http://www.sst.dk/English.aspx	2
DETMIS- CHUM	Direction de l'ETMIS du Centre hospitalier de l'Université de Montréal	Canada (Québec)	http://www.chumontreal.qc.ca/patients-et-soins/a-propos-du-chum/les-directions/detmis	0
HAS	Haute Autorité de Santé	France	http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249601/fr/evaluation-recommandation	3
HIQA	Health Information and Quality Authority	Irlande	http://www.hiqa.ie/	0
HSAC	*Health Services Assessment Collaboration*	Nouvelle-Zélande	http://www.healthsac.net/aboutus/aboutus.htm	0
ICER	*Institute for Clinical and Economic Review (ICER)*	États-Unis	www.icer-review.org	0
ICES	*Institute for Clinical Evaluative Sciences*	Canada (Ontario)	http://www.ices.on.ca/	0
IHE	*Institute for Health Economics*	Canada (Alberta)	http://www.ihe.ca/	0
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux	Canada (Québec)	http://www.inesss.qc.ca/	1
IQWiG	*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*	Allemagne	www.iqwig.de	0
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé	Belgique	http://www.kce.fgov.be/	0
MHRA	*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*	Royaume-Uni	www.mhra.gov.uk/index.htm	1
MSAC	*Medical Services Advisory Committee*	Australie	http://www.msac.gov.au/	0

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche
NGC	*National Guidelines Clearinghouse*	États-Unis	http://www.guidelines.gov/	3
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*	Royaume-Uni	http://www.nice.org.uk/	0
NIHR HTA	*National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme*	Royaume-Uni	http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta	0
NIHW (ancien FINOHTA)	*National Institute for Health and Welfare*	Finlande	http://www.thl.fi/en_US/web/en	0
NPSA	*National Patient Safety Agency*	Royaume-Uni	www.npsa.nhs.uk/	0
NZHTA	*New Zealand Health Technology Assessment*	Nouvelle-Zélande	http://www.otago.ac.nz/christchurch/research/nzhta/	0
SCIRP	*Scientific Research Publishing (Open Access)*	États-Unis	http://www.scirp.org/	0
OHTAC	*Ontario Health Technology Advisory Committee*	Canada (Ontario)	http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohtac/ohtac_mn.html	0
OMS	Organisation mondiale de la Santé	International	http://www.who.int/fr/	0
SIGN	*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*	Écosse	http://www.sign.ac.uk	1
TAU-MUHC	*Technology Assessment Unit-McGill University Health Center*	Canada (Québec)	http://www.mcgill.ca/tau/	0
THETA	*Toronto Health Economics and Technology Assessment*	Canada (Ontario)	http://theta.utoronto.ca/	0
UETMIS- CHUS	UETMIS du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke	Canada (Québec)	http://www.chus.qc.ca/volet-academique-ruis/evaluation-des-technologies/	0
UETMIS-CHUSJ	UETMIS du CHU Sainte-Justine	Canada (Québec)	http://www.chu-sainte-justine.org/Pro/micro-portails.aspx?AxeID=16	0
VATAP	*Veterans Affairs Technology Assessment Program (VATAP)*	États-Unis	http://www.va.gov/vatap/	0
WSHCA-HTAP	*Washington State Healthcare Authority – Health Technology Assessment Program*	États-Unis	http://www.hta.hca.wa.gov/	0
Sites Internet d'organismes et d'associations professionnelles spécifiques au sujet				
NEUROLOGIE				
AAN	*Amercian Academy of Neurology*	États-Unis	https://www.aan.com/	1
ABN	*Association of British Neurologists*	Angleterre	http://www.theabn.org/Home.aspx	0
ANQ	Association des neurologues du Québec	Canada (Québec)	http://www.anq.qc.ca/	0
ANLLF	Association des neurologues libéraux de langue française	France	http://anllf.org/	0
ANS	*Australasian Neuroscience Society*	Australie	http://www.ans.org.au/	0
APDA	*American Parkinson Disease Association*	États-Unis	http://www.apdaparkinson.org/	0
BNA	*British Neuroscience Association*	Angleterre	http://www.bna.org.uk/	0
FSNC	Fédération des sciences neurologiques du Canada	Canada	http://www.mybrainmatters.ca/fr/organisation/canadian-neurological-sciences-federation-french	0

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche
MDS	*International Parkinson and Movement Disorder Society*	International	http://www.movementdisorders.org/	1
SPC	Société Parkinson Canada	Canada	http://www.parkinson.ca/site/c.kgLNIWODKpF/b.5842619/k.C7EB/Welcome/apps/s/custom.asp	0
WFN	*World Federation of Neurology*	International	http://www.wfneurology.org/	0
GASTROENTÉROLOGIE				
ACG	*American College of Gastroenterology*	États-Unis	http://gi.org/	0
AGA	*American Gastroenterological Association*	États-Unis	http://www.gastro.org	0
AGEQ	Association des gastro-entérologues du Québec	Québec	http://www.ageq.qc.ca/	0
ASGE	*American Society for Gastrointestinal Endoscopy*	États-Unis	http://www.asge.org/	0
BSG	*British Society of gastroenterology*	Royaume-Uni	http://www.bsg.org.uk/	0
CAG	*Canadian Association of Gastroenterology*	Canada	http://www.cag-acg.org/	0
GESA	*Gastroenterological Society of Australia*	Australie	http://www.gesa.org.au/	0
UEG	*United European gastroenterology*	Europe	http://www.ueg.eu/	0
WGO	*World Gastroenterology Organisation*	International	http://www.worldgastroenterology.org/	0
Sites internet d'organismes gouvernementaux				
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*	États-Unis	www.cdc.gov	0
SC	Santé Canada	Canada	http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php	2
			NOMBRE DE DOCUMENTS RÉPERTORIÉS	16
			NOMBRE DE DOUBLONS	3
			NOMBRES DE DOCUMENTS SÉLECTIONNÉES	13

Dernière recherche effectuée le 25 septembre 2014

ANNEXE 2 – Résultats de la recherche de protocoles publiés

Nom	Organisation	Site Internet	Résultat de la recherche (n)
Études de synthèse **Mots-clés :** *Duodopa*			
PROSPERO	*Center for Reviews and Dissemination*	http://www.crd.york.ac.uk/prospero/	0
Cochrane	*The Cochrane Library*	www.thecochranelibrary.com	0
ECR **Mots-clés :** *apnea and postoperative, apnoea and postoperative*			
	U.S. National Institute for Health Research	http://www.Clinicaltrials.gov	4
	Current Controlled Trials Ltd.	http:///www.controlled-trials.com	0
		NOMBRE DE DOCUMENTS RÉPERTORIÉS	4

Dernière recherche effectuée le 25 septembre 2014

ANNEXE 3 – Stratégies de recherche utilisées pour l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et de l'innocuité de l'administration continue d'un gel de lévodopa/carbidopa

VOLET EFFICACITÉ

PubMed

Recherche	Stratégies
#1:	"antiparkinson agents"[MeSH Terms] OR "antiparkinson agents" OR "levodopa"[MeSH Terms] OR levodopa OR "carbidopa"[MeSH Terms] OR carbidopa OR "carbidopa, levodopa drug combination" OR "carbidopa levodopa" OR "Duodopa" OR "modified-release levodopa" OR "LCIG"
#2:	"infusion pumps"[MeSH Terms] OR "infusion pumps, implantable"[MeSH Terms] OR "Infusions, Parenteral" OR gel OR infusion OR intestinal OR jejunal OR intrajejunal OR duodenal OR intraduodenal OR "PEG" OR pump* OR "CADD"
#3:	#1 and #2
#4:	#3 + Limites: à partir du 1 janvier 2000, Langues: français et anglais

- 696 documents recensés
- Recherche effectuée le 25 septembre 2014

Embase

Recherche	Stratégies
#1:	'antiparkinson agent'/exp OR 'antiparkinson agent' OR 'levodopa'/exp OR levodopa OR 'carbidopa'/exp OR 'carbidopa' OR 'carbidopa plus levodopa'/exp OR 'carbidopa plus levodopa' OR 'Duodopa' OR 'modified-release levodopa' OR 'LCIG'
#2:	'infusion pump'/exp OR 'infusion pump' OR 'intraduodenal drug administration'/exp OR 'intraduodenal drug administration' OR 'gel'/exp OR 'gel' OR 'infusion'/exp OR 'infusion' OR 'intestinal' OR 'jejunal' OR 'intrajejunal' OR 'duodenal' OR 'intraduodenal'/exp OR 'intraduodenal' OR 'peg' OR pump* OR 'cadd'
#3:	#1 AND #2 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND [embase]/lim AND [2000-2014]/py

- 1062 documents recensés
- Recherche effectuée le 25 septembre 2014

Bibliothèque *Cochrane*

Recherche	Stratégies
#1:	MeSH descriptor: [Antiparkinson Agents] explode all trees
#2:	MeSH descriptor: [Levodopa] explode all trees
#3:	MeSH descriptor: [Carbidopa] explode all trees
#4	"antiparkinson agents" or levodopa or carbidopa or "carbidopa, levodopa drug combination" or "carbidopa levodopa" or Duodopa or "modified-release levodopa" or LCIG
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	MeSH descriptor: [Infusion Pumps] explode all trees
#7	MeSH descriptor: [Infusion Pumps, Implantable] explode all trees
#8	"Infusions, Parenteral" or "infusion pump*" or gel or infusion or intestinal or jejunal or intrajejunal or duodenal or intraduodenal or PEG* or pump* or CADD
#9	#6 or #7 or #8
#10	#5 and #9 + Limites: à partir de 1 janvier 2000; revue Cochrane, autres revues et rapport d'évaluation des technologies seulement

- 28 documents recensés
- Recherche effectuée le 25 septembre 2014

Center for Reviews and Dissemination

Recherche	Stratégies
#1:	MeSH DESCRIPTOR Antiparkinson Agents EXPLODE ALL TREES
#2:	MeSH DESCRIPTOR Levodopa EXPLODE ALL TREES
#3:	MeSH DESCRIPTOR Carbidopa EXPLODE ALL TREES
#4	("antiparkinson agents" or levodopa or carbidopa or "carbidopa, levodopa drug combination" or "carbidopa levodopa" or Duodopa or "modified-release levodopa" or LCIG)
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	MeSH DESCRIPTOR Infusion Pumps EXPLODE ALL TREES
#7	MeSH DESCRIPTOR Infusion Pumps, Implantable EXPLODE ALL TREES
#8	("Infusions, Parenteral" or "infusion pump*" or gel or infusion or intestinal or jejunal or intrajejunal or duodenal or intraduodenal or PEG* or pump* or CADD)
#9	#6 OR #7 OR #8
#10	#5 AND #9 + Limites à partir du 1 janvier 2000

- 6 documents recensés
- Recherche effectuée le 25 septembre 2014

VOLET INNOCUITÉ

PubMed

Recherche	Stratégies
#1:	("carbidopa, levodopa drug combination" OR "carbidopa levodopa" OR "Duodopa" OR "modified-release levodopa" OR LCIG) AND ("adverse effects" [Subheading] OR "adverse effect*" OR "adverse event*" OR "negative effect*" OR safety OR "side effect*")
#2	#1 + Limites: à partir du 1 janvier 2000, Langues: français et anglais

- 96 documents recensés
- Recherche effectuée le 25 septembre 2014

Embase

Recherche	Stratégies
#1:	('carbidopa plus levodopa'/exp OR 'carbidopa plus levodopa' OR Duodopa OR 'modified-release levodopa' OR LCIG) AND ('adverse drug reaction'/exp OR 'adverse drug reaction' OR 'adverse event' OR 'drug safety'/exp OR 'drug safety' OR 'side effect'/exp OR 'side effect')
#2:	#1 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND [embase]/lim AND [2000-2014]/py

- 637 documents recensés
- Recherche effectuée le 25 septembre 2014

ANNEXE 4 – Liste des publications exclues et raisons d'exclusion

VOLET EFFICACITÉ

Ne satisfait pas les critères d'éligibilité

- American Medical Directors Association. Parkinson's disease in the long-term care setting. Columbia (MD): American Medical Directors Association (AMDA), 2010: 37 p.
- Abbruzzese G, Barone P, Bonuccelli U, Lopiano L, Antonini A. Continuous intestinal infusion of levodopa/carbidopa in advanced Parkinson's disease: efficacy, safety and patient selection. Functional neurology. 2012; 27(3): 147-54.
- All Wales Medicines Strategy G. Co-careldopa intestinal gel (Duodopa). Penarth: All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2007.
- Annic A, Devos D, Seguy D, Dujardin K, Destee A, Defebvre L. Continuous dopaminergic stimulation by Duodopa(registered trademark) in advanced Parkinson's disease: Efficacy and safety. Revue neurologique. 2009; 165(8-9): 718-27.
- Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation--from theory to clinical practice. Parkinsonism & related disorders. 2007; 13 Suppl: S24-8.
- Antonini A, Bondiolotti G, Natuzzi F, Bareggi SR. Levodopa and 3-OMD levels in Parkinson patients treated with Duodopa. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2010; 20(10): 683-7.
- Antonini A, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Odin P. Oral and infusion levodopa-based strategies for managing motor complications in patients with Parkinson's disease. CNS drugs. 2010; 24(2): 119-29.
- Antonini A, Isaias IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi L, et al. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2007; 22(8): 1145-9.
- Antonini A, Miro L, Castiglioni C, Pezzoli G. The rationale for improved integration between home care and neurology hospital services in patients with advanced Parkinson's disease. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2008; 29 Suppl 5: S392-6.
- Antonini A, Odin P, Opiano L, Tomantschger V, Pacchetti C, Pickut B, et al. Effect and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: a retrospective multicenter outcome assessment in patient routine care. Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996). 2013; 120(11): 1553-8.
- Aparanji KP, Dharmarajan TS. Pause before a PEG: A feeding tube may not be necessary in every candidate! Journal of the American Medical Directors Association. 2010; 11(6): 453-6.
- Bas KK, Besim H. A rare cause of intestinal obstruction: Abdominal cocoon. American Surgeon. 2011; 77(2): E24-E6.
- [Behrens S, Sommerville K. Non-oral drug delivery in Parkinson's disease: a summary from the symposium at the 7th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 10-14 November 2002, Miami, FL, USA. Expert opinion on pharmacotherapy. 2003; 4(4): 595-9.
- Busk K, Nyholm D. Long-term 24-h levodopa/carbidopa gel infusion in Parkinson's disease. Parkinsonism & related disorders. 2012; 18(8): 1000-1.
- Camargo SM, Vuille-Dit-Bille RN, Mariotta L, Ramadan T, Huggel K, Singer D, et al. The molecular mechanism of intestinal levodopa absorption and its possible implications for the treatment of Parkinson's disease. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 2014; 351(1): 114-23.
- Catalan MJ, de Pablo-Fernandez E, Villanueva C, Fernandez-Diez S, Lapena-Montero T, Garcia-Ramos R, et al. Levodopa infusion improves impulsivity and dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2013; 28(14): 2007-10.
- Cenci MA, Ohlin KE, Odin P. Current options and future possibilities for the treatment of dyskinesia and motor fluctuations in Parkinson's disease. CNS & neurological disorders drug targets. 2011; 10(6): 670-84.
- Chan DKY. Adjuvant treatment to levodopa in patients with motor complications. Focus on Parkinson's Disease. 2012; 23(1): 10-5.
- Deleu D, Hanssens Y. Long-term 24-hour duodenal infusion of levodopa: outcome and dose requirements. Neurology. 2006; 66(10): 1611-2; author reply -2.
- Devos D. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2009; 24(7): 993-1000.

- Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Russmann A, Dengler R, et al. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. Clinical neuropharmacology. 2008; 31(3): 151-66.
- Elia AE, Dollenz C, Soliveri P, Albanese A. Motor features and response to oral levodopa in patients with Parkinson's disease under continuous dopaminergic infusion or deep brain stimulation. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2012; 19(1): 76-83.
- Espay AJ. Management of motor complications in Parkinson disease: current and emerging therapies. Neurologic clinics. 2010; 28(4): 913-25.
- Fasano A, Ricciardi L, Lena F, Bentivoglio AR, Modugno N. Intrajejunal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: long-term effects on motor and non-motor symptoms and impact on patient's and caregiver's quality of life. European review for medical and pharmacological sciences. 2012; 16(1): 79-89.
- Fernandez HH, Odin P. Levodopa-carbidopa intestinal gel for treatment of advanced Parkinson's disease. Current medical research and opinion. 2011; 27(5): 907-19.
- [Foltynie T, Magee C, James C, Webster GJ, Lees AJ, Limousin P. Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series. Parkinson's disease. 2013; 2013: 362908.
- Gerard JM. [Initial management and adaptation of Parkinson's disease treatment]. Revue medicale de Bruxelles. 2008; 29(4): 229-31.
- Isacson D, Bingefors K, Kristiansen IS, Nyholm D. Fluctuating functions related to quality of life in advanced Parkinson disease: effects of duodenal levodopa infusion. Acta neurologica Scandinavica. 2008; 118(6): 379-86.
- Jost WH. Unwanted effects and interaction of intrajejunal levodopa/carbidopa administration. Expert opinion on drug safety. 2014; 13(4): 447-58.
- Kamusheva MS, Gerasimov N, Petrova GI. Intestinal gel Levodopa + Carbidopa in Parkinson's patients with frequent and prolonged akinesia - an economic evaluation. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2013; 22(1): 244-6.
- Karlsborg M, Korbo L, Regeur L, Glad A. Duodopa pump treatment in patients with advanced Parkinson's disease. Danish medical bulletin. 2010; 57(6): A4155.
- Katzenschlager R, Poewe W. Intestinal levodopa infusion in PD - the first randomized trial. Nature Reviews Neurology. 2014; 10(3): 128-9.
- Kimber TE, Schoeman M. Direct endoscopic jejunosotomy for the administration of levodopa-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease. Parkinsonism & related disorders. 2014.
- Klostermann F, Jugel C, Marzinzik F. Jejunal levodopa infusion in long-term DBS patients with Parkinson's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2011; 26(12): 2298-9.
- Klostermann F, Jugel C, Marzinzik F. Benefit from jejunal levodopa in a patient with apomorphine pump. Journal of neurology. 2011; 258(2): 311-2.
- Kristiansen IS, Bingefors K, Nyholm D, Isacson D. Short-term cost and health consequences of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease in Sweden: an exploratory study. Applied health economics and health policy. 2009; 7(3): 167-80.
- Krones E, Zollner G, Petritsch W. Knotting of percutaneous endoscopic jejunostomy feeding tubes in two patients with Parkinsons disease and continuous Duodopa(registered trademark) treatment. Zeitschrift fur Gastroenterologie. 2012; 50(2): 213-6.
- Lowin J, Bergman A, Chaudhuri KR, Findley LJ, Roeder C, Schifflers M, et al. A cost-effectiveness analysis of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in late stage Parkinson's disease in the UK. Journal of medical economics. 2011; 14(5): 584-93.
- Marques de Sousa S, Massano J. Motor complications in Parkinson's disease: a comprehensive review of emergent management strategies. CNS & neurological disorders drug targets. 2013; 12(7): 1017-49.
- Meiler B, Andrich J, Muller T. Rapid switch from oral antiparkinsonian combination drug therapy to duodenal levodopa infusion. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2008; 23(1): 145-6.
- [Meppelink AM, Nyman R, van Laar T, Drent M, Prins T, Leenders KL. Transcutaneous port for continuous duodenal levodopa/carbidopa administration in Parkinson's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2011; 26(2): 331-4.
- Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Lanotte M, Lopiano L. Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and Duodopa in the treatment of advanced Parkinson's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2011; 26(4): 664-70.
- Mouradian MM. Should levodopa be infused into the duodenum? Neurology. 2005; 64(2): 182-3.

- Muller T, Benz S, Przuntek H. Tapping and peg insertion after levodopa intake in treated and de novo parkinsonian patients. The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques. 2002; 29(1): 73-7.
- Munro Neville A, Parsons RW, Askmark H, Nyholm D. Treatment of advanced Parkinson's disease with levodopa/carbidopa intestinal gel is associated with improvements in Hoehn and Yahr stage. Parkinsonism & related disorders. 2012; 18(5): 686-7.
- Negreanu L, Popescu BO, Babiuc RD, Ene A, Bajenaru OA, Smarandache GC. Duodopa infusion treatment: a point of view from the gastroenterologist. Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD. 2011; 20(3): 325-7.
- Ngwuluka N, Pillay V, Du Toit LC, Ndesendo V, Choonara Y, Modi G, et al. Levodopa delivery systems: advancements in delivery of the gold standard. Expert opinion on drug delivery. 2010; 7(2): 203-24.
- Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease--long-term experience. Acta neurologica Scandinavica. 2001; 104(6): 343-8.
- Nutt JG. Long-term 24-hour duodenal infusion of levodopa: outcome and dose requirements. Neurology. 2006; 66(10): 1611-2; author reply -2.
- Nyholm D. Enteral levodopa/carbidopa gel infusion for the treatment of motor fluctuations and dyskinesias in advanced Parkinson's disease. Expert review of neurotherapeutics. 2006; 6(10): 1403-11.
- Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernas H, Nystrom C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. Clinical neuropharmacology. 2003; 26(3): 156-63.
- Nyholm D, Constantinescu R, Holmberg B, Dizdar N, Askmark H. Comparison of apomorphine and levodopa infusions in four patients with Parkinson's disease with symptom fluctuations. Acta neurologica Scandinavica. 2009; 119(5): 345-8.
- Nyholm D, Jansson R, Willows T, Remahl IN. Long-term 24-hour duodenal infusion of levodopa: outcome and dose requirements. Neurology. 2005; 65(9): 1506-7.
- Nyholm D, Lennernas H. Irregular gastrointestinal drug absorption in Parkinson's disease. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2008; 4(2): 193-203.
- Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. Neurology. 2005; 64(2): 216-23.
- Ossig C, Reichmann H. Treatment of Parkinson's disease in the advanced stage. Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996). 2013; 120(4): 523-9.
- Othman AA, Dutta S. Population pharmacokinetics of levodopa in subjects with advanced Parkinson's disease: levodopa-carbidopa intestinal gel infusion vs. oral tablets. British journal of clinical pharmacology. 2014; 78(1): 94-105.
- Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006; 66(7): 983-95.
- Pedersen SW, Clausen J, Gregerslund MM. Practical Guidance on How to Handle Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel Therapy of Advanced PD in a Movement Disorder Clinic. The open neurology journal. 2012; 6: 37-50.
- Puente V, De Fabregues O, Oliveras C, Ribera G, Pont-Sunyer C, Vivanco R, et al. Eighteen month study of continuous intraduodenal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: impact on control of fluctuations and quality of life. Parkinsonism & related disorders. 2010; 16(3): 218-21.
- Pursiainen V, Lyytinen J, Pekkonen E. Effect of duodenal levodopa infusion on blood pressure and sweating. Acta neurologica Scandinavica. 2012; 126(4): e20-4.
- Raudino F, Garavaglia P, Pianezzola C, Riboldazzi G, Leva S, Guidotti M, et al. Long-term experience with continuous duodenal levodopa-carbidopa infusion (Duodopa): report of six patients. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2009; 30(1): 85-6.
- Reddy P, Martinez-Martin P, Brown RG, Chaudhuri KR, Lin JP, Selway R, et al. Perceptions of symptoms and expectations of advanced therapy for Parkinson's disease: preliminary report of a Patient-Reported Outcome tool for Advanced Parkinson's disease (PRO-APD). Health and quality of life outcomes. 2014; 12(1): 11.
- Reese JP, Dams J, Winter Y, Balzer-Geldsetzer M, Oertel WH, Dodel R. Pharmacoeconomic considerations of treating patients with advanced Parkinson's disease. Expert opinion on pharmacotherapy. 2012; 13(7): 939-58.
- Richards L. Parkinson disease: Intrajejunal duodopa improves nonmotor symptoms. Nature Reviews Neurology. 2009; 5(7): 354.
- Samanta J, Hauser RA. Duodenal levodopa infusion for the treatment of Parkinson's disease. Expert opinion on pharmacotherapy. 2007; 8(5): 657-64.

- Sanchez-Castaneda C, Campdelacreu J, Miro J, Juncadella M, Jauma S, Calopa M. Cognitive improvement after duodenal levodopa infusion in cognitively impaired Parkinson's disease patients. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2010; 34(1): 250-1.
- Santos-Garcia D, Anon MJ, Fuster-Sanjurjo L, de la Fuente-Fernandez R. Duodenal levodopa/carbidopa infusion therapy in patients with advanced Parkinson's disease leads to improvement in caregivers' stress and burden. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2012; 19(9): 1261-5.
- Santos-Garcia D, de la Fuente-Fernandez R, Valldeoriola F, Palasi A, Carrillo F, Grande M, et al. Polyneuropathy while on duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease patients: we must be alert. Journal of neurology. 2012; 259(8): 1668-72.
- Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow CW. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. Archives of neurology. 2005; 62(6): 905-10.
- Valldeoriola F, Puig-Junoy J, Puig-Peiro R. Cost analysis of the treatments for patients with advanced Parkinson's disease: SCOPE study. Journal of medical economics. 2013; 16(2): 191-201.
- Westin J, Nyholm D, Groth T, Dougherty MS, Yerramsetty PK, Palhagen SE. Outcome prediction of enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson's disease. Parkinsonism & related disorders. 2006; 12(8): 509-13.
- Willis M, Persson U, Zoellner Y, Gradl B. Reducing uncertainty in value-based pricing using evidence development agreements: the case of continuous intraduodenal infusion of levodopa/carbidopa (Duodopa(R)) in Sweden. Applied health economics and health policy. 2010; 8(6): 377-86.
- Wood H. Parkinson disease: Patients receiving duodenal levodopa infusion are at risk of vitamin B12 deficiency. Nature Reviews Neurology. 2012.
- Zibetti M, Rizzone M, Merola A, Angrisano S, Rizzi L, Montanaro E, et al. Sleep improvement with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in Parkinson disease. Acta neurologica Scandinavica. 2013; 127(5): e28-32.

Faible qualité méthodologique

- Antonini A, Mancini F, Canesi M, Zangaglia R, Isaias IU, Manfredi L, et al. Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease. Neuro-degenerative diseases. 2008; 5(3-4): 244-6.
- Clarke CE, Worth P, Grosset D, Stewart D. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. Parkinsonism & related disorders. 2009; 15(10): 728-41.
- Nyholm D. Duodopa(R) treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. Parkinsonism & related disorders. 2012; 18(8): 916-29.
- Palhagen SE, Dizdar N, Hauge T, Holmberg B, Jansson R, Linder J, et al. Interim analysis of long-term intraduodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. Acta neurologica Scandinavica. 2012; 126(6): e29-33.
- Pickut BA, van der Linden C, Dethy S, Van De Maele H, de Beyl DZ. Intestinal levodopa infusion: the Belgian experience. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2014; 35(6): 861-6.
- Reddy P, Martinez-Martin P, Rizos A, Martin A, Faye GC, Forgacs I, et al. Intrajejunal levodopa versus conventional therapy in Parkinson disease: motor and nonmotor effects. Clinical neuropharmacology. 2012; 35(5): 205-7.

Autres motifs

Population incluse dans une des études retenues (Zibetti et al., 2013)

- Zibetti M, Merola A, Artusi CA, Rizzi L, Angrisano S, Reggio D, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2014; 21(2): 312-8.

VOLET INNOCUITÉ

Ne satisfait pas les critères d'éligibilité

- Danish Health and Medicines Authority. The Danish Health and Medicines Authority's annual pharmacovigilance report 2012. 2012: 41 p.
- Abbruzzese G, Barone P, Bonuccelli U, Lopiano L, Antonini A. Continuous intestinal infusion of levodopa/carbidopa in advanced Parkinson's disease: ef fi cacy, safety and patient selection. Funct Neurol. 2012; 27(3): 147-54.
- Antonini A, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Odin P. Oral and infusion levodopa-based strategies for managing motor complications in patients with Parkinson's disease. CNS Drugs. 2010; 24(2): 119-29.
- Aparanji KP, Dharmarajan TS. Pause before a PEG: A feeding tube may not be necessary in every candidate! Journal of the American Medical Directors Association. 2010; 11(6): 453-6.
- Bas KK, Besim H. A rare cause of intestinal obstruction: Abdominal cocoon. American Surgeon. 2011; 77(2): E24-E6.
- Behrens S, Sommerville K. Non-oral drug delivery in Parkinson's disease: a summary from the symposium at the 7th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 10-14 November 2002, Miami, FL, USA. Expert Opin Pharmacother. 2003; 4(4): 595-9.
- Chen JJ, Lew MF, Siderowf A. Treatment strategies and quality-of-care indicators for patients with Parkinson's disease. Journal of Managed Care Pharmacy. 2009; 15(3 SUPPL.): S1-S21.
- De Sousa SM, Massano J. Motor complications in Parkinson's disease: A comprehensive review of emergent management strategies. CNS and Neurological Disorders - Drug Targets. 2013; 12(7): 1017-49.
- Deleu D, Hanssens Y. Long-term 24-hour duodenal infusion of levodopa: outcome and dose requirements. Neurology. 2006; 66(10): 1611-2; author reply -2.
- Di Stefano A, Sozio P, Iannitelli A, Cerasa LS. New drug delivery strategies for improved Parkinson's disease therapy. Expert opinion on drug delivery. 2009; 6(4): 389-404.
- Elia AE, Dollenz C, Soliveri P, Albanese A. Motor features and response to oral levodopa in patients with Parkinson's disease under continuous dopaminergic infusion or deep brain stimulation. European Journal of Neurology. 2012; 19(1): 76-83.
- Faulkner MA. Safety overview of FDA-approved medications for the treatment of the motor symptoms of Parkinson's disease. Expert opinion on drug safety. 2014; 13(8): 1055-69.
- Fernandez HH, Odin P. Levodopa-carbidopa intestinal gel for treatment of advanced Parkinson's disease. Current medical research and opinion. 2011; 27(5): 907-19.
- Galazky I, Schoof J, Stallforth S, Kupsch A, Heinze HJ, Kluge C. Guillain-Barre/CIDP-like neuropathy in two parkinsonian patients following intestinal levodopa/carbidopa treatment. Parkinsonism & related disorders. 2014; 20(1): 125-7.
- Gayoso Rey M, Lopez Diaz LM. Duodenal carbidopa/levodopa: An opportunity for advanced Parkinson's disease patients. Atencion Farmaceutica. 2013; 15(5): 362-4.
- Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2009; 24(10): 1468-74.
- Isacson D, Bingefors K, Kristiansen IS, Nyholm D. Fluctuating functions related to quality of life in advanced Parkinson disease: effects of duodenal levodopa infusion. Acta neurologica Scandinavica. 2008; 118(6): 379-86.
- Johansson A, Nyholm D. Continuous delivery of energy or L-dopa: Identifying advantages and limitations of dbs and levodopa-carbidopa intestinal gel in the absence of head-to-head comparisons. Basal Ganglia. 2012; 2(4): 221-6.
- Katzenschlager R, Poewe W. Intestinal levodopa infusion in PD - the first randomized trial. Nature Reviews Neurology. 2014; 10(3): 128-9.
- Lehnerer SM, Fietzek UM, Messner M, Ceballos-Baumann AO. Subacute peripheral neuropathy under duodopa therapy without cobalamin deficiency and despite supplementation. Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996). 2014.
- Lundqvist C. Continuous levodopa for advanced Parkinson's disease. Neuropsychiatric disease and treatment. 2007; 3(3): 335-48.
- Mouradian MM. Should levodopa be infused into the duodenum? Neurology. 2005; 64(2): 182-3.
- Muller T, Benz S, Przuntek H. Tapping and peg insertion after levodopa intake in treated and de novo parkinsonian patients. Canadian Journal of Neurological Sciences. 2002; 29(1): 73-7.
- Nutt JG. Long-term 24-hour duodenal infusion of levodopa: outcome and dose requirements. Neurology. 2006; 66(10): 1611-2; author reply -2.

- Nyholm D. Duodopa(R) treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. Parkinsonism & related disorders. 2012; 18(8): 916-29.
- Nyholm D, Aquilonius SM. Levodopa infusion therapy in Parkinson disease: state of the art in 2004. Clinical neuropharmacology. 2004; 27(5): 245-56.
- Nyholm D, Constantinescu R, Holmberg B, Dizdar N, Askmark H. Comparison of apomorphine and levodopa infusions in four patients with Parkinson's disease with symptom fluctuations. Acta neurologica Scandinavica. 2009; 119(5): 345-8.
- Nyholm D, Jansson R, Willows T, Remahl IN. Long-term 24-hour duodenal infusion of levodopa: outcome and dose requirements. Neurology. 2005; 65(9): 1506-7.
- Nyholm D, Johansson A, Aquilonius SM, Hellquist E, Lennernas H, Askmark H. Complexity of motor response to different doses of duodenal levodopa infusion in Parkinson disease. Clinical neuropharmacology. 2012; 35(1): 6-14.
- Nyholm D, Johansson A, Lennernas H, Askmark H. Levodopa infusion combined with entacapone or tolcapone in Parkinson disease: A pilot trial. European Journal of Neurology. 2012; 19(6): 820-6.
- Nyholm D, Klangemo K, Johansson A. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2012; 19(8): 1079-85.
- Nyholm D, Odin P, Johansson A, Chatamra K, Locke C, Dutta S, et al. Pharmacokinetics of levodopa, carbidopa, and 3-O-methyldopa following 16-hour jejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease patients. The AAPS journal. 2013; 15(2): 316-23.
- Okun MS, Weintraub D. Should impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome be indications for deep brain stimulation and intestinal levodopa? Movement Disorders. 2013; 28(14): 1915-9.
- Pedersen SW, Clausen J, Gregerslund MM. Practical guidance on how to handle levodopa/carbidopa intestinal gel therapy of advanced PD in a movement disorder clinic. Open Neurology Journal. 2012; 6(1): 37-50.
- Samanta J, Hauser RA. Duodenal levodopa infusion for the treatment of Parkinson's disease. Expert Opin Pharmacother. 2007; 8(5): 657-64.
- Sixel-Doring F, Klinke H, Trenkwalder C. Continuous intraduodenal L-dopa infusion for treatment of striatonigral degeneration: A report on two cases. Focus on Parkinson's Disease. 2009; 21(1): 17-20.
- Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow CW. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: A clinical and pharmacokinetic study. Archives of neurology. 2005; 62(6): 905-10.
- Westin J, Nyholm D, Groth T, Dougherty MS, Yerramsetty PK, Palhagen SE. Outcome prediction of enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson's disease. Parkinsonism & related disorders. 2006; 12(8): 509-13.
- Zibetti M, Merola A, Ricchi V, Marchisio A, Artusi CA, Rizzi L, et al. Long-term duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: a 3-year motor and cognitive follow-up study. Journal of neurology. 2013; 260(1): 105-14.

Autres motifs

Résultats rapportés en nombre d'évènements plutôt qu'en nombre de patients

- Antonini A, Odin P, Opiano L, Tomantschger V, Pacchetti C, Pickut B, et al. Effect and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: a retrospective multicenter outcome assessment in patient routine care. Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996). 2013; 120(11): 1553-8.
- Foltynie T, Magee C, James C, Webster GJ, Lees AJ, Limousin P. Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series. Parkinson's disease. 2013; 2013: 362908.

Pas d'évènement indésirable en lien avec le mode d'administration du médicament

- MedEffet Canada, Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance. Déclaration d'effet indésirable #000544766. 2013

Population incluse dans une des études retenues (Zibetti et al., 2013)

- Zibetti M, Merola A, Artusi CA, Rizzi L, Angrisano S, Reggio D, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: A 7-year experience. European Journal of Neurology. 2014; 21(2): 312-8.

ANNEXE 5 – Schéma d'entrevue utilisé auprès de l'Unité des troubles du mouvement André Barbeau du CHUM afin de documenter les pratiques opérationnelles en lien avec l'administration du Duodopa[MC]

1. Historique de l'utilisation du Duodopa[MC]
    a. Moment d'introduction ?
    b. Qu'est-ce qui a mené à l'introduction de ce médicament ?
    c. Comment le Duodopa[MC] a été introduit dans l'hôpital ?

2. Qui reçoit le Duodopa[MC]?
    a. Comment sélectionne-t-on les patients éligibles ?
    b. Quelle est la durée et quel est l'objectif de l'hospitalisation des patients ?
    c. Quel est le volume de patients suivis et depuis combien de temps ?

3. Effets observés
    a. Quels changements avez-vous observés chez les patients qui reçoivent le Duodopa[MC] ?
    b. Comment et par qui sont suivis les patients (aspects organisationnels) ?

4. Avez-vous observé des complications?
    a. Taux ?
    b. Quelles complications ?
    c. Est-ce qu'il y a eu des complications sérieuses ?
    d. Comment sont prises en charge ces complications ?

5. Connaissez-vous d'autres neurologues, ailleurs au Québec, qui administrent du Duodopa[MC] à leurs patients ?

ANNEXE 6 – Critères d'exclusion des séries de cas retenues

Auteurs (années) [réf.]	Symptômes secondaires ou atypiques de la MP	Antécédent de neurochirurgie pour la maladie de MP	Problèmes médicaux cliniquement significatifs	Problèmes psychiatriques cliniquement significatifs	Conditions interférant avec la disponibilité, l'absorption et le métabolisme du médicament	Contre-indication à la mise en place de la sonde par GEP	Difficulté du patient ou de l'aidant à manipuler la pompe	Taux de réponse à la lévodopa < 33 %
Caceres-Redondo *et al.* (2014) [20]	X		X	X				
Fernandez *et al.* (2013) [22]	X	X		X	X	X		
Honig *et al.* (2009) [23]	X			X			X	
Sensi *et al.* (2014) [19]	X		X	X			X	
Zibetti *et al.* (2013) [21]	X			X				X

RÉFÉRENCES

[1] En collaboration. Le guide Info Parkinson – Mieux vivre avec la maladie de Parkinson. Ouvrage produit par la Société Parkinson du Québec. Éditions Lavoie-Broquet (2002).

[2] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC medical research methodology. 2007; 7: 10.

[3] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2010; 182(18): E839-42.

[4] Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Recherche et analyse documentaires visant la réalisation d'un rapport d'évaluation et d'un avis préliminaire. Guide méthodologique. Québec: CHUQ 2007:80.

[5] Lowin J, Bergman A, Chaudhuri KR, Findley LJ, Roeder C, Schifflers M, et al. A cost-effectiveness analysis of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in late stage Parkinson's disease in the UK. Journal of medical economics. 2011; 14(5): 584-93.

[6] Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd 2010.

[7] Fédération des sciences neurologiques du Canada. Lignes directrices canadiennes sur la maladie de Parkinson. (2012), 39, numéro 4, supplément 4.

[8] Coelho M, Ferreira JJ. Late-stage Parkinson disease. Nature reviews Neurology. 2012; 8(8): 435-42.

[9] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology. 1967; 17(5): 427-42.

[10] Ziegler M. [Advanced Parkinson's disease]. Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement. 2006; 4 Spec No 1: S5-10.

[11] Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's D. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2003; 18(7): 738-50.

[12] Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. Qual Life Res 1995; (3): :41-8.

[13] Santé Canada. Fiche technique: Duodopa, Approbation avec conditions. Direction des produits thérapeutiques. Ottawa, Gouvernement du Canada (2012).

[14] Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Avis au ministre :Duodopa (2009).

[15] DUODOPA® Product Monograph, March 2014, Control No.163610.

[16] Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2011; 26 Suppl 3: S2-41.

[17] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease - A national clinical guideline. Edinburgh, 2010: 68 p.

[18] Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. Lancet neurology. 2014; 13(2): 141-9.

[19] Sensi M, Preda F, Trevisani L, Contini E, Gragnaniello D, Capone JG, et al. Emerging issues on selection criteria of levodopa carbidopa infusion therapy: considerations on outcome of 28 consecutive patients. Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996). 2014; 121(6): 633-42.

[20] Caceres-Redondo MT, Carrillo F, Lama MJ, Huertas-Fernandez I, Vargas-Gonzalez L, Carballo M, et al. Long-term levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. Journal of neurology. 2014; 261(3): 561-9.

[21] Zibetti M, Merola A, Ricchi V, Marchisio A, Artusi CA, Rizzi L, et al. Long-term duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: a 3-year motor and cognitive follow-up study. Journal of neurology. 2013; 260(1): 105-14.

[22] Fernandez HH, Vanagunas A, Odin P, Espay AJ, Hauser RA, Standaert DG, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease open-label study: interim results. Parkinsonism & related disorders. 2013; 19(3): 339-45.

[23] Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2009; 24(10): 1468-74.
[24] Volkmann J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RM, et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. Journal of neurology. 2013; 260(11): 2701-14.
[25] Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A, et al. Advanced Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment. Part II. Neurologia (Barcelona, Spain). 2013; 28(9): 558-83.
[26] Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Late (complicated) Parkinson's disease. In: Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M, editor(s). European handbook of neurological management. 2nd ed. Vol. 1. Oxford (UK): Wiley-Blackwell. 2011: 237-67.
[27] Zibetti M, Merola A, Artusi CA, Rizzi L, Angrisano S, Reggio D, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2014; 21(2): 312-8.
[28] AbbVie Corporation. Duodopa (monographie de produit). 2014.
[29] Annic A, Devos D, Seguy D, Dujardin K, Destee A, Defebvre L. [Continuous dopaminergic stimulation by Duodopa in advanced Parkinson's disease: Efficacy and safety]. Revue neurologique. 2009; 165(8-9): 718-27.
[30] Antonini A, Bondiolotti G, Natuzzi F, Bareggi SR. Levodopa and 3-OMD levels in Parkinson patients treated with Duodopa. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2010; 20(10): 683-7.
[31] Antonini A, Isaias IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi L, et al. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-Month treatment outcome. Movement Disorders. 2007; 22(8): 1145-9.
[32] Antonini A, Mancini F, Canesi M, Zangaglia R, Isaias IU, Manfredi L, et al. Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease. Neuro-degenerative diseases. 2008; 5(3-4): 244-6.
[33] Caceres-Redondo MT, Carrillo F, Lama MJ, Huertas-Fernandez I, Vargas-Gonzalez L, Carballo M, et al. Long-term levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. Journal of neurology. 2014; 261(3): 561-9.
[34] Catalan MJ, de Pablo-Fernandez E, Villanueva C, Fernandez-Diez S, Lapena-Montero T, Garcia-Ramos R, et al. Levodopa infusion improves impulsivity and dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. Movement Disorders. 2013; 28(14): 2007-10.
[35] Devos D, Agid Y, Al Khedr A, Annic A, Azulay JP, Bakchine S, et al. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. Movement Disorders. 2009; 24(7): 993-1000.
[36] Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Russmann A, Dengler R, et al. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson disease: Practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. Clinical neuropharmacology. 2008; 31(3): 151-66.
[37] Fasano A, Ricciardi L, Lena F, Bentivoglio AR, Modugno N. Intrajejunal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: long-term effects on motor and non-motor symptoms and impact on patient's and caregiver's quality of life. European review for medical and pharmacological sciences. 2012; 16(1): 79-89.
[38] Karlsborg M, Korbo L, Regeur L, Glad A. Duodopa pump treatment in patients with advanced Parkinson's disease. Danish medical bulletin. 2010; 57(6): A4155.
[39] Kimber TE, Schoeman M. Direct endoscopic jejunosotomy for the administration of levodopa-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease. Parkinsonism & related disorders. 2014.
[40] Klostermann F, Jugel C, Bomelburg M, Marzinzik F, Ebersbach G, Muller T. Severe gastrointestinal complications in patients with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2012; 27(13): 1704-5.
[41] Meppelink AM, Nyman R, van Laar T, Drent M, Prins T, Leenders KL. Transcutaneous port for continuous duodenal levodopa/carbidopa administration in Parkinson's disease. Movement Disorders. 2011; 26(2): 331-4.
[42] Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Lanotte M, Lopiano L. Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and Duodopa in the treatment of advanced Parkinson's disease. Movement Disorders. 2011; 26(4): 664-70.
[43] Negreanu L, Popescu BO, Babiuc RD, Ene A, Bajenaru OA, Smarandache GC. Duodopa infusion treatment: a point of view from the gastroenterologist. Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD. 2011; 20(3): 325-7.

[44] Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernas H, Nystrom C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: Intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. Clinical neuropharmacology. 2003; 26(3): 156-63.
[45] Nyholm D, Lewander T, Johansson A, Lewitt PA, Lundqvist C, Aquilonius SM. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. Clinical neuropharmacology. 2008; 31(2): 63-73.
[46] Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. Neurology. 2005; 64(2): 216-23.
[47] Olivares A, Collado D, Munoz-Navas M, Calvo M, Olivo E, Chico I, et al. Complications of percutaneous endoscopic gastrostomyjejunostomy for levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson's disease. Gastroenterology Insights. 2012; 4(1).
[48] Palhagen SE, Dizdar N, Hauge T, Holmberg B, Jansson R, Linder J, et al. Interim analysis of long-term intraduodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. Acta neurologica Scandinavica. 2012; 126(6): e29-33.
[49] Pickut BA, Van Der Linden C, Dethy S, Van De Maele H, De Beyl DZ. Intestinal levodopa infusion: The Belgian experience. Neurological Sciences. 2014; 35(6): 861-6.
[50] Santos-Garcia D, Anon MJ, Fuster-Sanjurjo L, de la Fuente-Fernandez R. Duodenal levodopa/carbidopa infusion therapy in patients with advanced Parkinson's disease leads to improvement in caregivers' stress and burden. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2012; 19(9): 1261-5.
[51] Sensi M, Preda F, Trevisani L, Contini E, Gragnaniello D, Capone JG, et al. Emerging issues on selection criteria of levodopa carbidopa infusion therapy: Considerations on outcome of 28 consecutive patients. Journal of Neural Transmission. 2014; 121(6): 633-42.
[52] Stathis P, Tzias V, Argyris P, Barla G, Maltezou M. Gastric bezoar complication of Duodopa(registered trademark) therapy in Parkinson's disease, treated with Coca-Cola(registered trademark). Movement Disorders. 2014; 29(8): 1087-8.
[53] Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease--long-term experience. Acta neurologica Scandinavica. 2001; 104(6): 343-8.
[54] Bianco G, Vuolo G, Ulivelli M, Bartalini S, Chieca R, Rossi A, et al. A clinically silent, but severe, duodenal complication of duodopa infusion. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2012; 83(6): 668-70.
[55] Jitkritsadakul O, Jagota P, Petchrutchatachart S, Sansopha L, Rerknimitr R, Bhidayasiri R. Recurrent pancreatitis as a rare complication of duodenal levodopa infusion treatment. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2013; 28(9): 1308-10.
[56] Krones E, Zollner G, Petritsch W. Knotting of percutaneous endoscopic jejunostomy feeding tubes in two patients with Parkinson's disease and continuous Duodopa(R) treatment. Zeitschrift fur Gastroenterologie. 2012; 50(2): 213-6.
[57] Schrader C, Boselt S, Wedemeyer J, Dressler D, Weismuller TJ. Asparagus and jejunal-through-PEG: an unhappy encounter in intrajejunal levodopa infusion therapy. Parkinsonism & related disorders. 2011; 17(1): 67-9.
[58] MAUDE Adverse event report. SMITH'S MEDICAL CADD LEGACY PUMP CASSETTE CADD CASSETTE. Report #MW5009958. 2009.
[59] MAUDE Adverse event report. SMITH'S MEDICAL CADD LEGACY PUMP CASSETTES . Report #MW5009959. 2009.
[60] MedEffet Canada, Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance. Déclaration d'effet indésirable #000560564. 2013
[61] MedEffet Canada, Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance. Déclaration d'effet indésirable #000570506. 2013
[62] MedEffet Canada, Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance. Déclaration d'effet indésirable #000580684. 2013
[63] Lynch CR, Fang JC. Prevention and management of complication of percutanuous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes. Practical Gastroenterology. 2004(November): 67-76.
[64] Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Russmann A, Dengler R, et al. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. Clinical neuropharmacology. 2008; 31(3): 151-66.

[65] Isacson D, Bingefors K, Kristiansen IS, Nyholm D. Fluctuating functions related to quality of life in advanced Parkinson disease: effects of duodenal levodopa infusion. Acta neurologica Scandinavica. 2008; 118(6): 379-86.
[66] Kurth MC, Tetrud JW, Tanner CM, Irwin I, Stebbins GT, Goetz CG, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with 'on-off' fluctuations. Neurology. 1993; 43(9): 1698-703.
[67] Nilsson D, Hansson LE, Johansson K, Nystrom C, Paalzow L, Aquilonius SM. Long-term intraduodenal infusion of a water based levodopa-carbidopa dispersion in very advanced Parkinson's disease. Acta neurologica Scandinavica. 1998; 97(3): 175-83.
[68] Antonini A, Isaias IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi L, et al. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2007; 22(8): 1145-9.
[69] Raudino F, Garavaglia P, Pianezzola C, Riboldazzi G, Leva S, Guidotti M, et al. Long-term experience with continuous duodenal levodopa-carbidopa infusion (Duodopa): report of six patients. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2009; 30(1): 85-6.
[70] Puente V, De Fabregues O, Oliveras C, Ribera G, Pont-Sunyer C, Vivanco R, et al. Eighteen month study of continuous intraduodenal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: impact on control of fluctuations and quality of life. Parkinsonism & related disorders. 2010; 16(3): 218-21.
[71] Santos-Garcia D, Macias M, Llaneza M, Fuster-Sanjurjo L, Echarri-Piudo A, Belmonte S, et al. Experience with continuous levodopa enteral infusion (Duodopa((R))) in patients with advanced Parkinson's disease in a secondary level hospital. Neurologia (Barcelona, Spain). 2010; 25(9): 536-43.
[72] Devos D. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2009; 24(7): 993-1000.
[73] Nyholm D. Enteral levodopa/carbidopa gel infusion for the treatment of motor fluctuations and dyskinesias in advanced Parkinson's disease. Expert review of neurotherapeutics. 2006; 6(10): 1403-11.
[74] Fiche synthèse de la Direction clientèle – Soins intensifs, traumatologie et neurosciences du CHU de Québec. Participation du CHU de Québec au programme DUODOPA (corporation Abbvie). 2013.
[75] Le régime public d'assurance médicaments - Mesures des médicaments d'exception et du Patient d'exception (http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/optometristes/medicaments/medicaments-patient-exception/Pages/article-1.aspx) (site Internet accédé le 3 octobre 2014).
[76] Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Recommandation finale du CCCM par suite du réexamen et motifs de la recommandation. Lévodopa/Carbidopa (DuodopaMC). 2009.
[77] Abbvie corporation. DUODOPA® (LÉVODOPA/CARBIDOPA) GEL INTESTINAL. Résumé clinique. 2014.
[78] Schrag A, Sampaio C, Counsell N, Poewe W. Minimal clinically important change on the unified Parkinson's disease rating scale. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2006; 21(8): 1200-7.
[79] Hauser RA, Auinger P, Parkinson Study G. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2011; 26(5): 813-8.
[80] Gomez-Esteban JC, Zarranz JJ, Lezcano E, Tijero B, Luna A, Velasco F, et al. Influence of motor symptoms upon the quality of life of patients with Parkinson's disease. European neurology. 2007; 57(3): 161-5.
[81] Gouvernement du Québec. Conseil du médicament. Le choix des médicaments assurés au Québec: une démarche responsable et transparente. Information sur la démarche d'évaluation scientifique des médicaments. 2007.

CHU de Québec

Direction de l'évaluation, de la qualité et de la planification stratégique
Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

Hôpital Saint-François d'Assise
10, rue de l'Espinay, Édifice D, D7-724
Québec (Québec) G1L 3L5
Téléphone : 418 525-4444 - 54682
Télécopieur : 418 525-4028