



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

RAPPORT DE VEILLE SCIENTIFIQUE (05-17)

Sylvain L'Espérance, Ph.D.
Geneviève Asselin, M. Sc., MBA
Martin Coulombe, M.Sc., MAP
Marc Rhainds, M.D., M.Sc., FRCPC

CONTEXTE

En 2014, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec a publié un rapport d'évaluation portant sur l'efficacité et la sécurité de l'administration continue d'un gel intestinal de lévodopa/carbidopa (GILC) pour le traitement de la maladie de Parkinson (MP) de stade avancé [1]. La clientèle visée était les patients atteints de MP 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.

À la lumière des données probantes disponibles, l'UETMIS avait recommandé au CHU de Québec d'introduire, à titre de pratique innovante, l'utilisation d'un GILC en tant que médicament de nécessité médicale pour la prise en charge d'une clientèle précise atteinte de MP de stade avancé. La mise en œuvre de cette recommandation était conditionnelle à l'implantation de divers paramètres afin de documenter l'efficacité, l'innocuité, la sécurité et les impacts organisationnels de ce nouveau traitement.

Une veille scientifique réalisée depuis la publication du rapport d'évaluation a permis d'identifier une nouvelle étude de synthèse [2].

WIRDEFELDT ET AL. (2016)

L'étude de synthèse de Wirdefeldt *et al.* visait à déterminer si l'administration continue d'un GILC pouvait améliorer les symptômes moteurs et non-moteurs de la maladie ainsi que la qualité de vie des patients atteints de la MP comparativement aux traitements conventionnels, à l'administration d'apomorphine, à la SCP ou à aucun traitement [2]. Au

total, 25 études, dont trois essais cliniques randomisés (ECR) [3-5], ont été incluses. Les patients dans ces études étaient atteints de la MP et avaient reçu un GILC sur une période médiane de 12 mois pour une étendue d'un mois et demi à quatre ans selon les études. Parmi les documents inclus, huit nouvelles études publiées depuis la date de fin de la recherche documentaire du rapport de l'UETMIS (25 septembre 2014) ont été recensées [6-13]. Les études antérieures à cette date avaient toutes été identifiées dans la publication de l'UETMIS. Aucune agrégation des données n'a été effectuée par les auteurs de la revue systématique en raison de l'hétérogénéité des documents et du petit nombre d'ECR ($n = 3$). L'analyse effectuée suggère que l'administration continue d'un GILC pourrait :

- ✓ Réduire les symptômes moteurs de la MP (réduction des périodes OFF, augmentation des périodes ON sans fluctuation motrice) (données probantes de qualité modérée);
- ✓ Réduire certains symptômes non-moteurs de la MP, notamment ceux en lien avec la fatigue et les symptômes gastro-intestinaux (données probantes de faible qualité);
- ✓ Améliorer la qualité de vie des patients atteints de la MP (données probantes de qualité modérée).

Les effets indésirables en lien avec le mode d'administration du GILC ou du médicament ont été également répertoriés. Les principales complications recensées en lien avec l'administration continue d'un GILC par une sonde mise en place par gastrostomie endoscopique percutanée (GEP) sont :

- ✓ déplacement de la sonde ($n = 160$);
- ✓ douleurs abdominales ($n = 133$);
- ✓ occlusion, entortillement ou pli de la sonde ($n = 117$).

Les principaux effets indésirables répertoriés par les auteurs en lien avec la mise en place de la sonde GEP chez le patient sont :

- ✓ complications lors de l'insertion de la sonde ($n = 147$);
- ✓ irritation, granulation ou érythème de la stomie ($n = 118$);
- ✓ infection de la stomie ($n = 117$).

Au total, 20 cas de péritonites et 24 cas de pneumopéritonites ont été également répertoriés dans la littérature. D'autres événements indésirables en lien avec la médication tels que des nausées, des chutes, des troubles du sommeil, des neuropathies, la perte de poids, des hallucinations, des dyskinésies invalidantes ainsi que des troubles de l'humeur ont également été recensés.

Suivant l'analyse de ces résultats, les auteurs de cette publication concluent que l'administration continue d'un GILC pourrait être efficace pour améliorer les symptômes moteurs et



non-moteurs de la MP ainsi que la qualité de vie des patients. Toutefois, ils mentionnent que, à ce jour, peu d'études ont été réalisées sur l'efficacité et la sécurité à long terme de cette intervention. En effet, la durée moyenne du suivi des patients dans les ECR répertoriés variait de six à 12 semaines. Les durées moyennes de suivi allaient toutefois jusqu'à quatre ans dans certains essais cliniques ouverts (*open-label trial*) inclus. De plus, bien que le volume de données probantes relatives à ce sujet soit en augmentation, peu d'études de qualité sont actuellement disponibles selon ces auteurs. En effet, parmi les études incluses, seulement trois ECR ont été retenus [3-5]. Les autres documents considérés sont majoritairement des essais cliniques ouverts (prospectifs ou rétrospectifs) non contrôlés. Selon les auteurs, les résultats issus de ce type d'étude peuvent surestimer l'efficacité du GILC en raison du haut risque de biais (études non effectuées à l'aveugle, absence de groupe contrôle, nature rétrospective, recrutement non consécutif des patients). Les auteurs soulignent également le haut taux d'attrition liée aux événements indésirables en lien avec l'administration du GILC qui semble être supérieur à celui rapporté avec la thérapie conventionnelle.

L'impact du traitement sur les symptômes moteurs de la MP est également difficile à évaluer avec précision selon les auteurs. Les outils actuellement disponibles pour procéder à ces évaluations dans les études varient d'une simple mesure ponctuelle des périodes ON/OFF effectuée dans le bureau du médecin (biais de rappel potentiels en lien avec l'utilisation de questionnaires validés [p. ex. : le questionnaire *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS)]) jusqu'à l'utilisation d'un journal personnel pour consigner ces périodes.

Selon ces auteurs, d'autres études de bonne qualité sont requises afin de confirmer les bénéfices de l'administration continue d'un GILC sur les fluctuations motrices et sur la qualité de vie et d'évaluer à long terme l'efficacité de cette approche sur les symptômes non-moteurs de la maladie ainsi que la sécurité.

COMMENTAIRES

L'étude de synthèse de Wirdefeldt *et al.* présente certaines limites méthodologiques. Les étapes d'identification, de sélection et d'évaluation de la qualité des données probantes ont été réalisées par un seul auteur. La méthodologie utilisée pour la recherche documentaire dans les bases de données non indexées n'est pas décrite. La présentation de la synthèse des données probantes par indicateur sans distinction du type de devis d'études (ECR, études prospectives non randomisées, études rétrospectives) et du comparateur (SCP, apomorphine, lévodopa sous d'autres formes pharmaceutiques) est également un choix questionnable.

L'inclusion et l'analyse des données issues de différents devis d'étude pour évaluer l'efficacité et la sécurité du GILC sont des éléments communs à la revue systématique de Wirdefeldt *et al.* et au rapport de l'UETMIS. Tel que mentionné précédemment, les résultats issus de huit nouvelles séries de

cas prospectives ont été inclus dans cette revue systématique [6-13]. La mise à niveau des résultats rapportés dans le rapport de l'UETMIS avec ceux de ces études ne change pas l'appréciation de l'incertitude qui persiste autour de l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité du GILC. Globalement, les auteurs de la revue systématique ont souligné à peu de choses près les mêmes limites méthodologiques que celles rapportées dans le rapport de l'UETMIS dont le nombre limité de sujets étudiés, la courte durée de suivi des patients et le taux élevé d'abandons liés aux événements indésirables.

Globalement, l'analyse des données probantes issues de la revue systématique et du rapport de l'UETMIS suggère que l'administration continue d'un GILC 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 pour le patient. Toutefois, malgré la publication de nouvelles études, plusieurs éléments tels que l'efficacité et la sécurité à long terme, le rapport coût-efficacité de l'intervention et les impacts potentiels de son introduction sur l'organisation des soins restent encore à être démontrés.

CONCLUSIONS

À la lumière des conclusions de la revue de synthèse de Wirdefeldt *et al.*, l'UETMIS maintient sa recommandation de considérer comme une pratique innovante et non une norme de pratique, l'utilisation d'un GILC en tant que médicament de nécessité médicale pour la prise en charge des personnes atteintes de la MP de stade avancé conditionnellement à la mise en place des différents paramètres cités dans son rapport de 2014.

RÉFÉRENCES

- [1] L'Espérance S *et al.*, UETMIS 12-14, XIII- 52 p.
- [2] Wirdefeldt K *et al.* *CNS Drugs*. 2016; 30(5): 381-404.
- [3] Nyholm D *et al.* *Clin Neuropharmacol*. 2003; 26(3): 156-63.
- [4] Nyholm D *et al.* , *Neurology*. 2005; 64(2): 216-23.
- [5] Olanow CW *et al.* *Lancet Neurol*. 2014; 13(2): 141-9.
- [6] Antonini A *et al.* , *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21(3): 231-5.
- [7] Bohlega S *et al.*, *Eur Neurol*. 2015; 74(5-6): 227-36.
- [8] Buongiorno M *et al.*, *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21(8): 871-6.
- [9] Calandrella D *et al.*, *Neurology*. 2015; 84(16): 1669-72.
- [10] Chang FC *et al.*, *J Clin Neurosci*. 2016; 25: 41-5.
- [11] Fernandez HH *et al.*, *Mov Disord*. 2015; 30(4): 500-9.
- [12] Gmitterova K *et al.*, *Activitas Nervosa Super Rediviva* 2015; 57(3): 57-62.
- [13] Martinez-Martin P *et al.*. *Mov Disord*. 2015; 30(4): 510-6.

L'UETMIS du CHU de Québec-Université Laval a pour mission de conseiller les décideurs, qu'ils soient gestionnaires, médecins ou professionnels de la santé, quant à l'introduction ou la révision de technologies ou de modes d'intervention en santé. Ses publications sont disponibles au lien suivant : <http://www.chudequebec.ca/professionnels-de-la-sante/evaluation/publications.aspx>