

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

Apomorphine (Movapo)

(Laboratoires Paladin)

Indication : le traitement ponctuel et intermittent de l'hypomobilité, soit les périodes « off » (épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose et épisodes « on-off » imprévisibles), chez le patient atteint de la maladie de Parkinson à un stade avancé

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale
Date de publication :	Février 2018
Longueur du rapport :	10 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Chlorhydrate d'apomorphine (MOVAPO, stylos injecteurs préremplis, 10 mg/ml, 3 ml, injection sous-cutanée)
Indication	MOVAPO (chlorhydrate d'apomorphine à 10 mg/ml) est indiqué dans le traitement ponctuel et intermittent de l'hypomobilité, soit les périodes « off » (épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose et épisodes « on-off » imprévisibles), chez le patient atteint de la maladie de Parkinson à un stade avancé.
Demande de remboursement	Conformément à l'indication
Fabricant	Laboratoires Paladin

Sommaire

Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative évolutive caractérisée par une réduction des fonctions motrices découlant de la dégénérescence continue des neurones dopaminergiques. Les patients souffrent de tremblements au repos, de rigidité, de bradykinésie et d'instabilité posturale qui mènent à une perte de contrôle des mouvements volontaires. Les enquêtes de 2010 à 2012 indiquent qu'environ 67 500 personnes au Canada ont reçu un diagnostic de MP.

Le chlorhydrate d'apomorphine est un agoniste dopaminergique postsynaptique puissant. Santé Canada a autorisé l'utilisation de l'apomorphine dans le traitement ponctuel et intermittent de l'hypomobilité, soit les périodes « off » (épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose et épisodes « on-off » imprévisibles) chez le patient atteint de la MP à un stade avancé. La monographie de produit indique que l'apomorphine est offerte en ampoules de 2 ml ou en stylos injecteurs multidoses préremplis jetables de 3 ml à une teneur de 10 mg/ml; cependant, le fabricant de l'apomorphine indique que les ampoules de 2 ml ne seront jamais mises sur le marché et distribuées au Canada. La posologie recommandée est de 0,2 ml (2 mg) à 0,6 ml (6 mg) par dose, en injection sous-cutanée, en appoint aux médicaments antiparkinsoniens oraux habituels.

L'objectif de cet examen est d'effectuer une revue systématique des effets bénéfiques et néfastes de l'apomorphine (Movapo) en appoint aux médicaments antiparkinsoniens oraux dans le traitement de la MP à un stade avancé.

Résultats et interprétation

Études retenues

Les données probantes utilisées dans cet examen de l'utilisation de l'apomorphine dans le traitement des périodes « off » intermittentes (épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose et épisodes « on-off » imprévisibles) en appoint aux médicaments antiparkinsoniens chez les patients atteints de la MP à un stade avancé proviennent de trois essais multicentriques à répartition aléatoire, à double insu et comparatifs avec placebo. Tous les patients ont reçu de l'apomorphine en injection sous-cutanée, suivent une

pharmacothérapie antiparkinsonienne orale optimisée et sont atteints de la MP à un stade avancé.

APO 202 (n =29) est un essai à groupes parallèles de phase II visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité thérapeutiques de l'apomorphine. L'essai comprend une période d'adaptation posologique à l'hôpital suivie de quatre semaines en consultation externe. Durant la période d'adaptation posologique, la réponse des patients à une provocation dopaminergique a été évaluée, suivie d'une augmentation de la dose d'apomorphine jusqu'à une dose équivalente sur le plan thérapeutique (DET, définie comme $\geq 90\%$ de la réponse motrice obtenue à la provocation dopaminergique) (dose moyenne de 5,4 mg; fourchette de 2 mg à 10 mg) pour traiter les périodes « off » induites. Durant la consultation externe, les patients se sont administré une DET d'apomorphine en traitement de secours pour renverser les périodes « off » spontanées (dose moyenne de 5,8 mg; ≤ 5 doses/jour).

Dans l'étude APO 301 (n = 17), essai clinique de phase III en chassé-croisé, les patients recevant un traitement d'apomorphine depuis au moins trois mois (durée moyenne de 2,5 ans) ont été suivis pour évaluer l'efficacité continue de leur dose habituelle d'apomorphine pour traiter leurs périodes « off ». L'efficacité était évaluée au moyen d'une seule dose d'apomorphine (dose moyenne de 3,9 mg) ou de placebo, répartie aléatoirement pour être administrée lors de deux journées différentes.

L'étude APO 302 (n = 62) est un essai clinique de phase III, à dose unique et avec groupes parallèles qui fait partie d'un vaste essai ouvert sur l'innocuité (APO 401). Les patients de cet essai étaient également exposés à l'apomorphine pendant au moins trois mois (durée moyenne de 14,5 mois; 3,8 mg/injection). La méthodologie est similaire à celle d'APO 301, à l'exception de l'absence de traitement en chassé-croisé et de l'inclusion de quatre groupes posologiques. Les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:2:1:1 pour recevoir : la dose habituelle d'apomorphine du patient (dose moyenne de 4,6 mg), la dose d'apomorphine habituelle du patient + 0,2 ml (dose moyenne de 5,8 mg), un placebo au volume correspondant à la dose habituelle d'apomorphine du patient ou un placebo au volume correspondant à la dose habituelle d'apomorphine plus 0,2 ml.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité des trois études est la variation du score de l'échelle Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (UPDRS-III) de l'état « off » (état « off » induit ou spontané) avant une dose à l'état « on » environ 20 minutes après la dose. Certains critères d'évaluation secondaires ont été mesurés à différents moments, notamment le score UPDRS-III, la note au test de pianotage, le score à l'échelle d'évaluation de la dyskinésie, la note au test de marche de Webster, le délai de réponse entre l'injection et l'état « on » déterminé par le patient ou par des signes cliniques, la fréquence et la durée des épisodes « off » et le nombre d'injections qui ont permis d'interrompre les épisodes « off ». De plus, les événements indésirables (EI), graves ou non, l'abandon pour cause d'événements indésirables (ACEI), et les effets néfastes (dyskinésie ou hypotension orthostatique, par exemple) ont été consignés.

Le risque de levée de l'insu dans la répartition des patients dans les groupes d'intervention pour les patients et les évaluateurs est une limite importante commune aux trois essais cliniques. Puisque la variation de la fonction motrice suivant l'administration de l'apomorphine était facilement reconnaissable, la mesure dans laquelle l'insu a été maintenu tout au long de la durée des essais est incertaine. Plus particulièrement, les patients des études APO 301 et APO 302 connaissaient les effets de l'apomorphine durant les périodes « off » avant de s'inscrire à l'étude. Les patients de l'étude APO 202 peuvent s'être familiarisés avec la réponse induite par le traitement durant l'hospitalisation et avoir déduit le

traitement qu'ils recevaient durant la consultation externe. Cela peut avoir influencé les résultats, particulièrement si les critères d'évaluation étaient subjectifs, et donc sujets aux déclarations biaisées. Le clinicien expert consulté pour cet examen a mentionné la subjectivité inhérente à l'évaluation de paramètres à l'aide d'échelles, particulièrement pour ce qui est des éléments distincts étroitement liés. L'UPDRS est un outil validé souvent utilisé; cependant, l'utilisation et les propriétés psychométriques du test de pianotage, du test de marche de Webster et de l'évaluation de la dyskinésie ne sont pas aussi bien qualifiées. Aucune des études ne comporte d'analyse statistique après l'ajustement pour les comparaisons multiples, et les résultats de toutes les analyses autres que le critère d'évaluation principal devraient être interprétés en tenant compte du risque d'erreur de type 1. Finalement, la durée des études n'était peut-être pas assez longue pour voir apparaître des EI associés au traitement. Le résumé des résultats de deux études sur l'innocuité à long terme, APO 303 et APO 401, se trouve à l'annexe 6.

Le résumé des résultats d'une revue systématique portant sur l'innocuité et l'efficacité de l'apomorphine en injection sous-cutanée intermittente chez les patients atteints de la MP se trouve à l'annexe 7. Parmi les nombreuses autres limites, on compte le fait qu'il s'agit d'une revue systématique sans métaanalyse, qui inclut principalement des études sans répartition aléatoire ni comparateur, et dont la méthodologie est incertaine en ce qui concerne les estimations de l'effet réunies non pondérées. La revue couvre huit essais et 195 patients, et la dose moyenne va de 1,9 mg à 5,4 mg par injection.

Efficacité

Globalement, on a observé une amélioration significative sur les plans clinique et statistique du score moteur UPDRS-III en faveur de l'apomorphine dans tous les essais. Les pourcentages de diminution du score moteur moyen de l'UPDRS-III 20 minutes ou environ 20 minutes après l'administration de l'apomorphine sont respectivement de 61,7 %, 47,4 % et 58,7 % dans les études APO 202, APO 301 et APO 302, et les différences de score avec le placebo sont statistiquement significatives.

Les critères d'évaluation secondaires abordés ensuite montrent tous une amélioration en faveur de l'apomorphine; cependant, en raison de l'absence d'ajustement relatif à la multiplicité, les résultats n'ont pas pu être interprétés en faisant référence à une signification statistique. La variation du score UPDRS-III est mesurée à différents moments dans les études APO 301 et APO 302, et une diminution numérique respective du score moteur d'environ 36 % et 49 % a été observée 10 minutes après la dose comparativement aux valeurs avant la dose. Les pourcentages de diminution 60 minutes et 90 minutes après la dose comparativement aux valeurs avant la dose ne sont pas aussi élevés numériquement que ceux obtenus aux moments d'évaluation plus près de la dose, mais sont tout de même supérieurs à 30 % et à 13 % respectivement dans les études APO 301 et APO 302. Dans l'étude APO 303 abordée à l'annexe 6, des résultats similaires ont été observés chez les patients recevant de l'apomorphine durant la phase en chassé-croisé à double insu, durant laquelle les patients traités par l'apomorphine ont obtenu une réduction plus grande de leur score UPDRS-III comparativement au placebo 20 minutes (-11,2 versus -2,8), 40 minutes (-13,5 versus -3,0) et 90 minutes (-5,1 versus -1,6) après la dose, toutes significatives sur le plan statistique.

La gravité de la dyskinésie est plus importante dans le groupe traité par l'apomorphine dans tous les essais et son intensité est légère à modérée selon l'échelle d'évaluation de la dyskinésie. Le test de pianotage a été évalué seulement durant l'hospitalisation des patients

de l'essai APO 202, et une augmentation de 88 % du score moyen avant la dose a été consignée chez les patients traités par l'apomorphine comparativement à une variation de -4 % dans le groupe placebo. Le score médian du test de marche de Webster a diminué d'environ 65 % comparativement aux valeurs avant dose dans l'essai APO 202, mais aucune variation n'a été observée dans le groupe placebo. Dans l'essai APO 302, une diminution graduelle du score médian du test de marche de Webster à tous les moments d'évaluation jusqu'à 40 minutes postdose a été observée, et la diminution est numériquement plus grande que celle du groupe placebo. Dans l'essai APO 202, on a noté une diminution moyenne de 1,7 heure des périodes « off » par rapport à la durée initiale dans le groupe apomorphine, mais pas de changement dans le groupe placebo. De plus, le délai de réponse moyen suivant l'injection d'apomorphine a diminué de moitié comparativement au placebo (22,1 versus 44,8 minutes). Le délai de réponse moyen est numériquement moins long dans le groupe de l'apomorphine comparativement au placebo dans les deux essais à dose unique (respectivement 15 minutes versus 60 minutes et 5 minutes versus 7,5 minutes dans APO 301 et APO 302). Dans l'essai APO 202, la proportion de périodes « off » interrompues par un traitement d'apomorphine est de 95,2 % comparativement à 23,1 % avec le placebo. Dans la revue systématique abordée à l'annexe 7, la réduction moyenne de l'état « off » quotidien chez les patients recevant l'apomorphine varie de 33 % à 58 % comparativement au placebo ou aux valeurs avant l'administration d'apomorphine.

Effets néfastes

Globalement, les EI observés dans les essais sont d'intensité légère à modérée et sont des effets secondaires connus de l'apomorphine. Il s'agit des réactions au point d'injection, du bâillement, de la dyskinésie, de la fatigue, de la somnolence, des étourdissements, des nausées et des vomissements, et des chutes. La fréquence des EI était plus élevée dans l'essai APO 202, où ≥ 85 % des participants ont signalé un EI, suivi des patients de l'essai APO 302 à dose unique (> 40 %) et de l'essai APO 301 (> 17 %). Un seul événement indésirable grave (EIG) et trois EI notables, mais non graves ont été signalés dans l'essai APO 202, tous associés à des douleurs ou des pressions thoraciques ou à des symptômes d'angine. Deux patients de l'essai APO 202 ont abandonné le traitement en raison de douleurs thoraciques (placebo) et de nausées (apomorphine), mais aucun de ces effets indésirables n'était grave. Au total, trois patients recevant le placebo ont abandonné le traitement dans les essais APO 301 ($n = 1$) et APO 302 ($n = 2$) en raison de l'absence d'effet du traitement. Parmi les EI notables, l'hypotension orthostatique a été observée chez des patients recevant l'apomorphine dans les deux essais de phase III. Respectivement 6 % (0 % dans le groupe placebo) et 31 % (12 % dans le groupe placebo) des patients de l'essai APO 301 recevant de l'apomorphine ont signalé une diminution de la pression artérielle systolique (PAS) et de la pression artérielle diastolique (PAD), qui correspond à la définition clinique d'hypotension orthostatique; dans l'essai APO 302, plus de 34 % des patients du groupe apomorphine et 48 % des patients du groupe placebo manifestent de l'hypotension orthostatique conformément à cette définition. Cependant, seulement trois cas sont survenus exclusivement après la dose dans l'essai APO 302, et cette information n'a pas été fournie dans l'essai APO 301. La fréquence de la dyskinésie, effet secondaire connu de l'apomorphine, est accrue dans les trois essais; cependant, elle n'a pas empêché les patients d'effectuer des tâches motrices.

Dans les deux essais sur l'innocuité à long terme, APO 303 et APO 401, la grande majorité des patients ont signalé au moins un EI (> 90 %), et ces EI correspondent généralement aux effets secondaires de l'apomorphine mentionnés ci-dessus. Les taux d'abandon de l'étude

dans les essais APO 303 et APO 401 sont respectivement de 41 % et de 78 %, et environ un tiers des abandons est dû aux EI (respectivement 30 % et 34 %). Dans l'essai APO 303, seulement quatre EIG ont été signalés, dont l'un, la syncope et l'arrêt sinusal, est lié à l'apomorphine. Par contre, 199 patients de l'essai APO 401 ont signalé des EIG, dont 27 cas chez 19 patients ont été associés au traitement. Ces EIG correspondent à divers symptômes cardiovasculaires (syncope, hypotension orthostatique, flutter auriculaire, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, arrêt sinusal), musculosquelettiques (bradycardie, douleurs musculosquelettiques, chutes), neurologiques (confusion, altération de l'état de conscience, dysarthrie, hallucinations, léthargie, troubles de l'humeur) et psychologiques (psychose, changement de personnalité). Dans l'essai APO 303, la PAS et la PAD mesurées en position assise et debout diminuent parallèlement à l'augmentation de la dose d'apomorphine 20 et 40 minutes après la dose; l'hypotension orthostatique a été observée chez moins de 20 % de tous les patients. Cependant, l'hypotension symptomatique (étourdissements) est plus courante dans le groupe apomorphine 20 minutes (17,6 %) et 40 minutes (11,8 %) après la dose comparativement au placebo (respectivement 7,8 % et 2,0 % après 20 et 40 minutes). Les patients de l'essai APO 401 ont signalé plus souvent une hypotension orthostatique avant et après l'administration de l'apomorphine à la fois durant la période d'hospitalisation (respectivement 14,0 % et 23,4 %) et de consultation externe (respectivement 23,3 % et 27,5 %), et 87 % des cas d'hypotension orthostatique sont asymptomatiques. Au total, 78 % des patients ont signalé une dyskinésie. Globalement, aucun autre EI, outre ceux signalés dans les essais sur l'innocuité à court terme, n'a été déclaré dans les essais sur l'innocuité à long terme.

Place du médicament dans le traitement¹

Depuis son arrivée dans la pratique clinique il y a près de 50 ans, la lévodopa demeure le traitement le plus efficace pour traiter les manifestations motrices de la MP. Cependant, la lévodopa traite les symptômes seulement. Elle ne ralentit pas le processus neurodégénératif sous-jacent de la MP, et le nombre de neurones actifs dans la voie nigrostriée continue de diminuer. Avec cette diminution, la capacité du mésencéphale à convertir la lévodopa en dopamine, et donc à stimuler le néostriatum, est de plus en plus réduite. Sur le plan clinique, ce déclin de la population nigrostriée est vécu chez les patients comme une transition graduelle des premiers mois ou des premières années pendant lesquels la lévodopa procure une amélioration continue et soutenue des fonctions motrices à un état où les doses individuelles de lévodopa apportent des périodes de plus en plus courtes d'amélioration, lesquelles se dissipent rapidement. Alors que la MP évolue, les patients alternent de plus en plus souvent entre les périodes « on », où ils sont mobiles, et les périodes « off », où ils sont immobiles. Généralement, la fluctuation entre les états « on » et « off » peut être associée aux moments d'administration de la lévodopa. Jusqu'à un certain point, cette fluctuation peut être limitée en rapprochant les doses de lévodopa et en recourant à des médicaments supplémentaires, comme des préparations de lévodopa à libération prolongée, des médicaments qui inhibent le métabolisme de la lévodopa, ou des agonistes dopaminergiques directs (en général, ces derniers ont une durée d'action plus longue que la lévodopa, mais sont malheureusement moins efficaces). Même si les patients peuvent apprendre à s'adapter à ces fluctuations dans une certaine mesure, celles-ci peuvent être imprévisibles, graves, et avoir des répercussions majeures sur leur capacité à pratiquer leurs activités quotidiennes.

¹ Il s'agit ici de l'information communiquée par le clinicien expert consulté par les examinateurs du PCEM dans le cadre de la revue systématique.

Il est connu depuis longtemps que l'apomorphine est un agoniste dopaminergique à action rapide et efficace. Son utilisation est limitée en raison de sa mauvaise biodisponibilité orale. Cependant, lorsqu'elle est administrée par injection pour juguler un état « off », l'apomorphine agit rapidement et offre aux patients une amélioration rapide (en trente minutes) de la mobilité, même si les bienfaits durent rarement plus d'une heure. L'apomorphine injectable est donc susceptible de se tailler une place dans la catégorie des médicaments d'appoint pour les patients atteints de la MP qui connaissent des fluctuations importantes entre les états « on » et « off » durant la journée (qu'elles soient manifestement liées au moment d'administration de la lévodopa ou qu'elles surviennent de manière imprévisible), ainsi que pour les patients qui sont handicapés par une mobilité réduite au réveil le matin (c'est-à-dire avant leur première dose matinale de lévodopa).

Les patients les plus susceptibles de trouver l'apomorphine injectable utile sont ceux atteints d'une MP modérément avancée (handicapés, mais toujours ambulatoires et au moins semi-autonomes). L'identification de ces patients ferait partie du suivi neurologique courant et ne nécessiterait pas de nouveaux tests diagnostiques.

Conclusion

Dans cette revue systématique du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, trois essais cliniques à répartition aléatoire, à double insu et comparatifs avec placebo ont servi à évaluer l'efficacité et l'innocuité thérapeutiques de l'apomorphine sous-cutanée et intermittente en appoint au traitement antiparkinsonien habituel pour traiter les périodes « off » (épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose et épisodes « off » imprévisibles) chez les patients atteints de la MP à un stade avancé (scores 2 à 4 à l'échelle de Hoehn et Yahr).

Globalement, on a observé une amélioration significative sur le plan statistique de la fonction motrice en vertu du principal critère d'évaluation de l'efficacité, à savoir la variation du score initial à l'échelle UPDRS-III 20 minutes après une dose du médicament, comparativement au placebo dans toutes les études. Les variations de la fonction motrice ont été mesurées en fonction de certains critères d'évaluation secondaires supplémentaires (test de pianotage, test de marche de Webster, évaluation de la dyskinésie), et elles ont toutes montré une amélioration numérique comparativement aux valeurs initiales ou avant la dose à l'état « on ». Cependant, en raison de l'absence de contrôle pour la multiplicité dans tous les essais, les résultats sous l'angle de ces critères d'évaluation n'ont pas pu être interprétés en faisant référence à une signification clinique ou statistique. Les patients traités par l'apomorphine ont déclaré une diminution du nombre total d'heures « off » dans une journée, une interruption réussie de la plupart des périodes « off », et un délai plus court de soulagement des symptômes que celui du groupe placebo; cependant, ces résultats d'évaluation ne font pas l'objet d'un ajustement pour tenir compte des tests statistiques multiples. En ce qui concerne les EI, les études à court terme ont confirmé les effets secondaires qui sont couramment associés à l'apomorphine, par exemple la dyskinésie, l'hypotension orthostatique, les chutes, la somnolence, les étourdissements, le bâillement, les hallucinations et les nausées/vomissements. Peu d'EIG ont été signalés en lien avec l'apomorphine, et les EI sont pour la plupart d'intensité légère à modérée. Dans les études à long terme, les EI sont similaires à ceux signalés dans les études à court terme, mais l'efficacité à long terme n'a pas pu être évaluée.

Tableau 1 : Résumé des résultats

Critères d'évaluation	APO 202		APO 301		APO 302 ^a	
	APO (n = 20)	PLB (n = 9)	APO (n = 17)	PLB (n = 17)	APO réunis (n = 35)	PLB réunis (n = 27)
Score moyen à l'échelle UPDRS (ET)						
État « off » prédose	39,6 (1,9)	36,3 (2,3)	41,3 (2,5)	40,1 (2,2)	42,0 (1, 8)	40,6 (3,4)
20 minutes postdose	15,8 (2,4)	36,2 (3,1)	21,3 (3,5)	37,1 (2,3)	17,8 (1, 9)	33,3 (4,4)
Variation	-23,8	-0,1	-21,3 (3,5)	-3,0 (2,2)	-24,2 (1, 7)	-7,4 (1, 8)
Valeur P ^d	< 0,0001				< 0,0001	
Différence de la variation du score entre APO et PLB	ND		ND		-16,9 (2,5)	
Valeur P ^e	ND		ND		< 0,0001	
Variation en %	-61,7	-1,0	-47,4	-5,9	-58,7 (3,8)	-24,1 (5,6)
Valeur P ^d	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Temps total quotidien moyen à l'état « off » (heures)						
N	18	8	17	17	35	27
Début de l'étude	5,8	6,5	ND	ND	ND	ND
Après le début de l'étude	4,1	6,5	ND	ND	ND	ND
Variation moyenne	-1,7	0,0	ND	ND	ND	ND
Valeur P ^d	0,08		ND	ND	ND	ND
Variation médiane	-2,0	0,0	ND	ND	ND	ND
Valeur P ^d	0,01		ND	ND	ND	ND
Score moyen au test de pianotage (ET)						
N	19	9	17	17	35	27
Score à l'état « off »	265,2 (22,1)	255,0 (15,9)	ND	ND	ND	ND
Variation	108,7	-11,9	ND	ND	ND	ND
Valeur P ^d	0,0008		ND	ND	ND	ND
Variation en %	87,8	-4,11	ND	ND	ND	ND
Valeur P ^d	0,1		ND	ND	ND	ND
Score médian au test de marche de Webster (min, max)						
N	20	9	17	17	35	27
Score à l'état « off »	552 (9 820) ^e	273 (9 734) ^e	ND	ND	683	760
Score à l'état « on » 20 minutes postdose	128 (97) ^e	323 (9 804) ^e			143	378
Variation	-402 (9 701)	0 (29)	ND	ND	-462,5 (-9 927-8)	-39 (-9 819-9 299)
Valeur P ^d	< 0,001		ND	ND	< 0,0001	
Variation en %	-65 (65)	0 (14)	ND	ND	ND	ND

Critères d'évaluation	APO 202		APO 301		APO 302 ^a	
	APO (n = 20)	PLB (n = 9)	APO (n = 17)	PLB (n = 17)	APO réunis (n = 35)	PLB réunis (n = 27)
Valeur P^d	ND		ND	ND	ND	
Score médian à l'évaluation de la dyskinésie (min, max)						
N	20	9	17	17	35	27
Score à l'état « off »/score prédose	0	0	ND	ND	0	0
Score à l'état « on »	1 (1,5) ^e	0	ND	ND	ND	ND
Variation	1 (1,5) ^e	0	ND	ND	ND	ND
Valeur P^d	0,001		ND		ND	
10 minutes postdose	ND	ND	0 (0, 2)	0 (-3, 0)	0	0
Valeur P^d	ND		0,02		ND	
Variation en %	ND	ND	ND	ND	0,0 (-1, 2)	0,0 (-1, 2)
Valeur P^d	ND		ND		0,002	
20 minutes postdose	ND	ND	1 (-3, 3)	0 (0, 0)	1	0
Valeur P^d	ND		0,05		ND	
Variation en %	ND	ND	ND	ND	0,0 (-1, 2)	0,0 (-1, 0)
Valeur P^d	ND		ND		< 0,0001	
60 ou 90 minutes postdose	ND	ND	0 (-3, 3)	0 (-3, 0)	0	0
Valeur P^d	ND		0,11		ND	
Variation en %	ND	ND	ND	ND	0,0 (0, 1)	0,0 (-1, 2)
Valeur P^d	ND		ND		0,25	
Abandons						
n (%)	3 (15)	0	0	1 (11)	0	2 (15,4)
EIG						
n (%)	0	1 (11,1)	0	0	0	0
ACEI						
n (%)	2 (10)	0	0	0	0	0
Dyskinésie						
n (%)	7 (35)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	1 (3,7)
Hypotension orthostatique						
Diminution de la PAS ≥ 20 mm Hg (%)	ND	ND	6	0	12	13
Diminution de la PAD ≥ 10 mm Hg (%)	ND	ND	31	12		

ACEI = abandon pour cause d'évènements indésirables; ANCOVA = analyse de la covariance; APO = apomorphine; EIG = évènement indésirable grave; ET = erreur type; max = maximum; min = minimum; ND = non déclaré; PAD = pression artérielle diastolique; PAS = pression artérielle systolique; PLB = placebo; RÉC = rapport d'étude clinique; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Remarques : Les valeurs P pour la variation du score brut et la variation en % du score de l'examen moteur UPDRS, le score du test de pianotage et le score du test de marche Webster sont dérivées d'une ANCOVA; les valeurs P pour la variation médiane du score de l'évaluation de la dyskinésie sont dérivées du Test de Wilcoxon.

Outre les valeurs P pour le score UPDRS-III, toutes les valeurs P devraient être interprétées avec prudence puisqu'elles n'ont pas été ajustées pour l'erreur de type 1.

Les patients des groupes APO et PLB ont été réunis pour faciliter le compte rendu des résultats et parce qu'aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée entre les deux groupes PLB en vertu de l'analyse primaire de l'efficacité.

^aAPO réunis inclut les patients qui ont reçu l'APO à leur dose habituellement efficace ou à leur dose habituellement efficace + 0,2 ml; PLB réunis inclut les patients qui ont reçu le PLB au volume correspondant à la dose d'APO ou le PLB + 0,2 ml.

^bLa valeur *P* comparant la variation du score brut initial ou prédose entre les groupes APO et PLB.

^cLa valeur *P* comparant la différence de variation entre les groupes APO et PLB.

^bLa valeur *P* comparant le pourcentage de variation entre les groupes APO et PLB.

^eMédiane (Q3 à Q1) indique la différence entre le 75^e et le 25^e percentile.

Sources : RÉC de l'étude 202¹, RÉC de l'étude 301², RÉC de l'étude 302³ et rapport des examinateurs de Santé Canada⁴