

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

CHLORHYDRATE D'APOMORPHINE (MOVAPO — LABORATOIRES PALADIN)

Indication : la maladie de Parkinson

RECOMMANDATION :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le chlorhydrate d'apomorphine (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 maladie de Parkinson à un stade avancé, sous réserve du critère et des conditions ci-dessous :

Critère :

- L'apomorphine devrait être utilisée exclusivement en appoint au traitement antiparkinsonien de fond optimisé (lévodopa et dérivés, et agonistes dopaminergiques) lorsque surviennent tout de même des épisodes d'hypomobilité (périodes « off »).

Conditions :

- Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Parkinson.
- Une baisse de prix.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement
d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Janvier 2018

Longueur du rapport : 8 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.

CHLORHYDRATE D'APOMORPHINE (MOVAPO — LABORATOIRES PALADIN)

Indication : la maladie de Parkinson

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le chlorhydrate d'apomorphine (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 maladie de Parkinson au stade avancé, sous réserve du critère et des conditions ci-dessous :

Critère :

- L'apomorphine devrait être utilisée exclusivement en appoint au traitement antiparkinsonien de fond optimisé (lévodopa et dérivés, et agonistes dopaminergiques) lorsque surviennent tout de même des épisodes d'hypomobilité (périodes « off »).

Conditions :

- Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Parkinson.
- Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation :

1. Trois essais cliniques à répartition aléatoire, à double insu et comparatifs avec placebo (APO 202 [N = 29], APO 301 [N = 17] et APO 302 [N = 62]) indiquent que l'apomorphine dans le traitement intermittent de l'hypomobilité (périodes « off ») chez des patients atteints de la maladie de Parkinson de stade avancé est à l'origine d'une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la fonction motrice en vertu du principal critère d'évaluation de l'efficacité, à savoir la variation du score initial de l'échelle Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (UPDRS-III) 20 minutes après une dose du médicament, comparativement au placebo.
2. Selon les résultats de l'analyse cout/utilité de référence du fabricant, le cout/utilité différentiel de l'apomorphine, au prix de 42,95 \$ le stylo injecteur de 3 ml (30 mg), s'élève à 72 705 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a cerné plusieurs aspects du modèle présenté par le fabricant qui en limitent la portée. Dans ses propres analyses, le PCEM conclut que le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de référence de l'apomorphine, au prix indiqué par le fabricant, associée aux soins usuels est de 242 004 \$ l'AVAQ comparativement aux seuls soins usuels. Au seuil de disposition à payer de 100 000 \$ l'AVAQ, la probabilité que l'apomorphine soit rentable est de 0 %. Son prix devrait diminuer de près de 50 % pour que son RCUD soit inférieur à 100 000 \$ l'AVAQ, et de 65 % pour qu'elle coûte moins de 50 000 \$ l'AVAQ.

À souligner :

Pour être admissibles à l'étude APO 202, les patients devaient connaître des fluctuations motrices pendant au moins deux heures en moyenne chaque jour (soit l'alternance de périodes « on » et de périodes « off », soit l'épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose) en dépit d'un traitement de fond optimal comportant au moins deux médicaments (en général, l'association lévodopa/carbidopa et un agoniste dopaminergique direct) en vigueur depuis au moins 30 jours avant l'admission à l'étude.

Points de discussion :

- Bien que la réduction du score de la fonction motrice UPDRS-III soit importante et illustre une atténuation du trouble aigu, elle n'indique qu'un soulagement symptomatique à court terme. L'on peut penser que la variation du score UPDRS-III est un indicateur de substitution de résultats à long terme, comme le maintien de l'autonomie dans l'exécution des activités de la vie quotidienne, l'allègement des tâches des aidants ou l'évitement des soins en établissement. Des données permettant d'établir une corrélation entre la variation de ce score et ces paramètres fonctionnels seraient utiles pour évaluer la validité de l'échelle UPDRS en tant qu'indicateur de substitution.
- Les périodes « off » dans la maladie de Parkinson constituent une grave préoccupation en ce qu'elles alourdissent la tâche des aidants, mettent en péril l'autonomie des patients et peuvent précipiter le placement en établissement de soins. Dans leurs commentaires, les groupes de défense des intérêts des patients insistent sur la nécessité d'un traitement de ces périodes « off ». Les autres traitements offerts dans la maladie de Parkinson de stade avancé sont inefficaces, coûteux et habituellement réservés aux patients dont la maladie est encore plus avancée.
- Le médecin traitant est le mieux placé pour voir à l'arrêt du traitement par l'apomorphine le cas échéant.

Contexte :

Santé Canada a autorisé l'usage 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 maladie de Parkinson au stade avancé. L'apomorphine est un agoniste des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques; il est offert au Canada en stylos injecteurs préremplis, multidoses et jetables contenant 3 ml d'une solution à 10 mg/ml. La posologie recommandée par Santé Canada est de 0,2 ml (2 mg) à 0,6 ml (6 mg) par dose, en injection sous-cutanée, en appoint à la pharmacothérapie antiparkinsonienne orale.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) sur l'apomorphine et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également examiné les commentaires d'un clinicien expert expérimenté dans le traitement de la maladie de Parkinson et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance pour les patients atteints de la maladie de Parkinson et pour les aidants.

Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts de patients ont transmis des commentaires au PCEM : Parkinson Canada et Parkinson Society British Columbia. L'information provient d'un sondage en ligne auprès de patients et d'aidants, d'un service d'assistance téléphonique, d'un service d'aiguillage et de ressources en ligne destinées aux personnes atteintes de la maladie de Parkinson, et d'un clinicien expert, ardent défenseur de l'utilisation d'apomorphine. Voici le résumé des principales observations rendant compte du point de vue des groupes de patients :

- Les troubles moteurs, de la démarche et cognitifs, à divers degrés d'intensité, sont les symptômes caractéristiques de la maladie de Parkinson. À cela s'ajoutent la perte d'assurance en sa capacité à remplir ses obligations familiales et à maintenir les activités familiales et sociales, à exécuter les tâches quotidiennes et à s'adonner à des activités de loisir, et une dépendance accrue à l'égard d'aidants. Cette perte de confiance vient en grande partie des périodes « off » où les symptômes moteurs et d'autres symptômes réapparaissent en raison de l'épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose ou de façon imprévisible. Pour les patients, il y a là un besoin à combler.
- La lévodopa est le médicament le plus couramment utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson; cependant, son effet s'estompe rapidement, des modifications de la dose sont fréquemment nécessaires, ainsi que des repas en raison de l'interaction chimique entre la lévodopa et les aliments. La perfusion continue de Duodopa (association de lévodopa et de carbidopa) est parfois prescrite pour améliorer la biodisponibilité de la lévodopa. La stimulation cérébrale profonde est une

intervention chirurgicale éfractive. Ces deux modalités sont très coûteuses, difficilement accessibles et le rétablissement est long.

- La majorité des patients préfèrent les médicaments d'action rapide et durable, qui diminuent les périodes « off » tout en réduisant au minimum les symptômes de la maladie et occasionnent le moins d'effets secondaires possible. Les quelques répondants ayant expérimenté l'apomorphine en injection font état d'une amélioration sur le plan de l'épuisement de l'effet thérapeutique et une réduction des périodes « off ».

Essais cliniques

Trois essais cliniques à double insu, à répartition aléatoire et comparatifs avec placebo satisfont les critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique du PCEM. Il s'agit d'un essai clinique de phase II, à groupes parallèles, de quatre semaines (APO 202 [N = 29]) et de deux essais cliniques de phase III, l'un avec permutation des groupes (APO 301 [N = 17]), l'autre avec groupes parallèles (APO 302 [N = 62]). Les participants de l'essai clinique de phase II sont des patients jamais traités encore par le médicament à l'étude, tandis que les participants des essais cliniques de phase III sont traités depuis au moins trois mois avant le début de l'étude. Dans les trois essais cliniques, les participants en sont au stade avancé de la maladie de Parkinson (score 2 à 4 à l'échelle de Hoehn et Yahr) et sont soumis à une pharmacothérapie antiparkinsonienne de fond optimale. Dans l'étude APO 202, la dose thérapeutique moyenne d'apomorphine produisant une réponse ≥ 90 % de la réponse à la lévodopa durant la période d'adaptation posologique à l'hôpital est de 5,4 mg; par la suite, la dose moyenne administrée durant quatre semaines en consultation externe pour juguler les périodes « off » spontanées est de 5,8 mg. Dans l'étude APO 301, l'on administre une seule dose d'apomorphine (dose moyenne de 3,9 mg) ou de placebo selon un plan en chassé-croisé. Les participants de l'étude APO 302 sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:2:1:1 pour recevoir une seule dose d'apomorphine (à leur dose d'entretien habituelle; dose moyenne de 4,6 mg), de placebo (volume correspondant à celui de l'apomorphine), d'apomorphine à la dose d'entretien habituelle + 0,2 ml (dose moyenne de 5,8 mg) ou de placebo au volume correspondant à la dose habituelle plus 0,2 ml.

Le risque de levée de l'insu dans la répartition des patients dans les groupes d'intervention tenant à l'effet thérapeutique évident et aux effets secondaires de l'apomorphine est une limite commune aux trois essais cliniques. L'échantillon est de petite taille, en particulier dans les études APO 202 et APO 301. La durée de la période de traitement à double insu est insuffisante pour détecter tous les événements indésirables et tracer le profil d'innocuité complet du médicament; il faut donc prendre en considération les résultats des études ouvertes à plus long terme. Enfin, tous les essais cliniques sont comparatifs avec placebo, aucun essai clinique comparatif avec traitement de référence ne correspond aux critères d'inclusion de la revue systématique.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- La partie III de l'échelle UPDRS : sous-échelle de 14 items; la notation va de 0 à 4, le score total maximal est de 56, plus le score est haut, pires sont les symptômes. Elle est conçue pour évaluer l'incapacité motrice des personnes atteintes de la maladie de Parkinson.
- L'échelle d'évaluation de la dyskinésie : échelle de cinq points (0 à 4, plus le score est haut, pire est la dyskinésie) utilisée pour évaluer la gravité et le type de dyskinésies entravant l'exécution des activités de la vie quotidienne dans trois tâches : marcher, revêtir un manteau et soulever une tasse pour boire.
- L'épreuve de pianotage : exercice de pianotage des deux mains en alternance où l'on dénombre les gestes de la main durant une minute afin de déterminer la présence de dyskinésie du membre supérieur.
- Le test de marche Webster : système de notation pour évaluer l'incapacité générale sur le plan de la démarche où l'on chronomètre la marche et dénombre les pas sur une distance de 4,5 m de la position assise au départ à la position assise au retour.

- Les périodes « off » quotidiennes selon le compte rendu du patient : la fréquence et la durée des épisodes « off » chaque jour notées par le patient dans son journal.

Dans les trois études, la variation du score UPDRS-III de l'état « off » avant une dose à l'état « on » 20 minutes après la dose représente le principal critère d'évaluation de l'efficacité. Les critères d'évaluation secondaires, qui varient selon l'essai clinique, sont le score UPDRS-III 60 ou 90 minutes après une dose, l'échelle d'évaluation de la dyskinésie, la note au test de pianotage, le test de marche de Webster et les résultats rapportés par les patients en ce qui a trait aux périodes « on » et aux périodes « off ». L'on ne dit rien sur la qualité de vie. Les patients insistent sur la réduction des périodes « off » (épisodes imprévisibles et épuisement de l'effet thérapeutique) en tant que mesure importante de l'efficacité d'un traitement, ce qu'évalue une étude.

Efficacité

Dans les études APO 202, 301 et 302, il y a une diminution statistiquement significative 20 minutes après la dose de la moyenne en pourcentage du score UPDRS-III avant la dose, soit respectivement de 61,7 %, 47,4 % et 58,7 %, dans le groupe de l'apomorphine comparativement au groupe du placebo (toutes les valeurs $P \leq 0,0001$). La diminution correspondante du score moyen postdose dans les trois essais cliniques est respectivement de 23,9, de 20,0 et de 24,2, et ces diminutions sont toutes plus grandes que la différence minimale d'importance clinique établie pour l'échelle UPDRS-III (-5 points à -6,5 points).

Les essais cliniques font état des résultats qui suivent au sujet de critères d'évaluation secondaires; cependant, en raison de l'absence de contrôle du risque d'erreur dû aux comparaisons multiples, l'on ne peut procéder à des comparaisons statistiques entre les groupes d'intervention des essais cliniques. Dans l'étude APO 301, il y a une diminution du score UPDRS-III moyen en pourcentage 10 minutes (35,9 %, $P = 0,004$) et 60 minutes (30,2 %) postdose dans le groupe de l'apomorphine comparativement au groupe du placebo. Dans l'étude APO 302, la diminution en pourcentage 10 minutes postdose dans le groupe de l'apomorphine comparativement au groupe du placebo est statistiquement significative (31,1 %, $P < 0,0001$), alors que la diminution 90 minutes postdose ne l'est pas (0,8 %, $P = 0,9$).

Dans l'essai clinique APO 202, il y a une hausse postdose du score de dyskinésie médian durant la période d'hospitalisation (respectivement 1 versus 0 dans le groupe de l'apomorphine et le groupe du placebo) et durant la phase de consultation externe (respectivement 1,6 versus 1,2 dans le groupe de l'apomorphine et le groupe du placebo). Dans l'étude APO 301 comme dans l'étude APO 302, le score médian à l'échelle d'évaluation de la maladie mesuré 10 et 20 minutes postdose augmente comparativement au placebo, mais ce n'est pas le cas 60 ou 90 minutes postdose.

Seule l'étude APO 202 mesure le score à l'épreuve de pianotage; elle note une plus grande augmentation numérique de la valeur postdose dans le groupe de l'apomorphine que dans le groupe du placebo (variation moyenne du score de 109 dans le groupe de l'apomorphine comparativement à -12 dans le groupe du placebo).

Les études APO 202 et APO 302 utilisent le test de marche Webster en tant que critère d'évaluation secondaire. L'étude APO 202 constate une diminution médiane postdose de 402 (65 %) chez les patients traités par l'apomorphine, mais aucun changement dans le groupe du placebo. Dans l'étude APO 302, le score médian diminue à tous les moments d'évaluation jusqu'à 40 minutes postdose dans les deux groupes d'intervention; toutefois, la diminution est numériquement plus grande dans le groupe de l'apomorphine que dans le groupe du placebo.

Seule l'étude APO 202 mesure la durée des périodes « off »; elle note une diminution moyenne de 1,7 heure par rapport à la durée initiale dans le groupe de l'apomorphine, mais pas de changement dans le groupe du placebo. La diminution moyenne se situe dans l'écart minimal d'importance clinique en ce qui a trait à la durée quotidienne des périodes « off » (1 à 1,8 heure); cependant, l'on ne peut rien déduire sur le plan statistique en raison de l'absence de contrôle de l'erreur de type 1.

Le délai de réponse moyen, soit le temps écoulé jusqu'à l'état « on » à la suite du traitement, diminue numériquement dans le groupe de l'apomorphine comparativement au groupe du placebo (22,1 minutes versus 44,8 minutes) dans l'essai clinique APO 202. Dans les essais cliniques APO 301 et APO 302, la différence de délai de réponse moyen entre les groupes n'est pas si grande une fois prises en compte les valeurs manquantes et la censure.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Les incidents indésirables rapportés dans les trois essais cliniques sont des effets secondaires connus de l'apomorphine, sont d'intensité légère à modérée et comprennent des réactions au point d'injection, le bâillement, la dyskinésie, la fatigue, la somnolence, l'étourdissement, les nausées et vomissements et les chutes. Cependant, les essais cliniques sont de courte durée de sorte qu'il n'est pas possible de dresser un tableau exhaustif de l'innocuité. La proportion de patients subissant un de ces effets indésirables à tout le moins dans les essais cliniques APO 202, APO 301 et APO 302 est respectivement de plus de 85 %, 17 % et 40 %. Dans l'essai clinique APO 202, il y a un cas d'incident indésirable grave et deux cas d'abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; aucun de ces cas n'est relié au traitement à l'étude. Trois patients des groupes du placebo des études APO 301 et APO 302 cessent le traitement et ce n'est pas en raison d'incidents indésirables. L'hypotension orthostatique est plus fréquente chez les patients traités par l'apomorphine que chez les patients prenant le placebo dans les études APO 301 et APO 302 (respectivement 31 % et 34 %). La fréquence de la dyskinésie augmente également chez les patients traités par l'apomorphine, et ce, dans tous les essais cliniques, mais elle est d'intensité légère à modérée.

Deux essais cliniques ouverts à long terme, APO 303 et APO 401, d'une durée respective de six et de douze mois, rapportent les mêmes incidents indésirables pour la majorité (> 90 %) des patients. Le taux respectif d'arrêt de la participation à l'étude est de 41 % et de 78 %; pour le tiers environ, ces arrêts sont dus à des effets indésirables. L'on dénombre quatre cas d'incident indésirable grave dans l'essai clinique APO 303, dont un relié au traitement à l'étude, et 199 dans l'essai clinique APO 401, dont 27 reliés au traitement à l'étude. L'hypotension orthostatique est le lot de 20 % à 30 % des patients des deux essais cliniques, et elle est plus fréquente chez les patients traités par l'apomorphine que chez les autres.

Cout et rapport cout/efficacité

Santé Canada a autorisé l'usage de l'apomorphine en stylos préremplis multidoses contenant 3 ml de solution injectable (30 mg) et en ampoules renfermant 2 ml de solution injectable (20 mg). Le fabricant demande le remboursement de son médicament en stylos multidoses, précisant qu'il n'a pas l'intention de le commercialiser en ampoules au Canada. Le prix du stylo d'apomorphine prérempli multidose (3 ml, 30 mg) est de 42,95 \$, soit 1,43 \$ le mg. La dose initiale recommandée est de 0,2 ml (2 mg) au besoin pour traiter les périodes « off » récurrentes; elle augmente de 0,1 ml à quelques jours d'intervalle selon la réponse et la tolérance du patient jusqu'au maximum de 0,6 ml (6 mg). La dose quotidienne totale ne devrait pas dépasser 2 ml (20 mg). Le stylo est à jeter 48 heures après la première utilisation, et l'on recommande un antiémétique qui n'est pas de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ à prendre au moins deux jours avant la première dose d'apomorphine.

Le fabricant a présenté une analyse cout/utilité comparant l'apomorphine (avec usage concomitant de dompéridone) en appoint à la pharmacothérapie antiparkinsonienne orale de fond (lévodopa, agonistes de la dopamine, inhibiteurs de la monoamine-oxydase, inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase) à la pharmacothérapie de fond seule dans le traitement des périodes « off » chez des patients atteints de la maladie de Parkinson de stade avancé. L'analyse de référence du fabricant en est une probabiliste qui adopte la perspective du système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans l'horizon temporel de cinq ans; après un an, les couts et les bénéfices sont actualisés au taux de 1,5 %. Le modèle comprend quatre états de santé « off » délimités selon les quartiles du temps d'éveil en état « off » et le décès. Les patients entrent dans le modèle dans l'un ou l'autre des quatre états; ceux traités par l'apomorphine passent à un état « off » moins grave après le premier cycle d'un an conformément aux constatations d'une revue systématique publiée, tandis que ceux qui sont soumis à la seule pharmacothérapie de fond demeurent dans leur état « off » original. À l'exception du passage au décès, il n'y a pas de transition entre des états après le premier cycle. Pour les besoins de l'estimation des valeurs d'utilité et de l'utilisation des ressources, le modèle repose sur l'hypothèse voulant que tous les patients en soient au stade 3.6 de la maladie selon l'échelle de Hoehn et Yahr, d'après la même revue systématique; c'est le seul aspect où le stade Hoehn et Yahr est pris en compte dans le modèle. Comme la pharmacothérapie de fond est identique dans les groupes, seuls les effets indésirables de l'apomorphine sont pris en considération.

Le PCEM a relevé plusieurs aspects du modèle du fabricant qui en limitent la portée. D'abord, la structure du modèle ne prend pas en compte les stades Hoehn et Yahr de manière indépendante ni la relation entre chacun des stades et les périodes « off », ce qui peut influencer sur l'efficacité, la posologie, la progression de la maladie, la mortalité, les incidents indésirables, l'utilisation des ressources en soins de santé ou les coefficients d'utilité selon la gravité de la maladie. De plus, le caractère approprié de la revue systématique est jugé éminemment incertain pour cause d'hétérogénéité des populations de patients des études qui font l'objet de la revue et des méthodes métaanalytiques simplistes. Qui plus est, le modèle n'autorise pas l'arrêt du traitement, la progression de la

maladie ou l'atténuation de la réponse à l'apomorphine au fil du temps. Enfin, la posologie de l'apomorphine dans le modèle n'est pas conforme à la posologie recommandée par Santé Canada qui figure dans la monographie du médicament.

Dans ses propres analyses, le PCEM a modifié des paramètres comme suit : réduction moindre des périodes « off », prise en compte de la progression de la maladie (autant que le permet la structure du modèle) et augmentation de la dose quotidienne à 15 mg. Il n'a pu évaluer l'effet d'une structure de modélisation qui tienne compte des états Hoehn et Yahr et de la cessation du traitement, d'où l'incertitude qui teinte le rapport coût/efficacité de l'apomorphine. Selon les analyses du PCEM, le RCUD de l'apomorphine combinée à la pharmacothérapie de fond comparativement à la pharmacothérapie de fond seulement est de 242 004 \$ l'AVAQ. Au seuil de disposition à payer de 100 000 \$ l'AVAQ, la probabilité que l'apomorphine soit rentable est de 0 %. Son prix devrait diminuer de près de 50 % pour que son RCUD soit inférieur à 100 000 \$ l'AVAQ, et de 65 % pour qu'elle coûte moins de 50 000 \$ l'AVAQ.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 13 décembre 2017

Absences :

Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun