

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

(finale)

GEL INTESTINAL DE LÉVODOPA/CARBIDOPA (DUODOPA — CORPORATION ABBVIE)

Indication : la maladie de Parkinson

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le gel intestinal de lévodopa/carbidopa (GILC) dans le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé répondant à la lévodopa lorsque les fluctuations motrices et l'hyperkinésie ou la dyskinésie ne sont pas maîtrisées suffisamment en dépit d'un traitement optimisé par les associations d'antiparkinsoniens offerts sur le marché et lorsque les bienfaits de ce traitement l'emporteront sur les risques associés à la mise en place et à l'utilisation prolongée d'une sonde jéjunale par gastrostomie endoscopique percutanée nécessaire pour l'administration du médicament, sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions

- Les patients traités par le GILC sont suivis par un neurologue expérimenté dans le traitement de la maladie de Parkinson, formé à l'utilisation du GILC dans le cadre du programme de formation mentionné dans la monographie du médicament.
- Une baisse de prix.

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

Version : 1.0

Date de publication : À déterminer

Longueur du rapport : 12 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.

GEL INTESTINAL DE LÉVODOPA/CARBIDOPA (DUODOPA — CORPORATION ABBVIE)

Indication : la maladie de Parkinson

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le gel intestinal de lévodopa/carbidopa (GILC) dans le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé (MPSA) répondant à la lévodopa qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices et des épisodes d'hyperkinésie ou de dyskinésie, malgré un traitement optimisé par les associations d'antiparkinsoniens disponibles, et pour qui les bienfaits de ce traitement pourraient l'emporter sur les risques associés à la mise en place et à l'utilisation prolongée d'une sonde jéjunale par gastrostomie endoscopique percutanée (sonde GEP-J) requise pour l'administration du médicament, et ce, sous réserve des conditions suivantes :

Conditions

- Les patients traités par le GILC doivent être suivis par un neurologue ayant de l'expérience dans le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson et qui a suivi le programme de formation sur le GILC indiqué dans la monographie du produit.
- Une baisse du prix du médicament.

Motifs de la recommandation

1. Un essai clinique de supériorité, randomisé, de phase III, multicentrique, à double insu et à double placebo (l'étude 001/002; N = 71) a démontré que le GILC est associé à une réduction statistiquement significative et cliniquement importante des périodes « off » chez les patients à la semaine 12, en comparaison des capsules de lévodopa/carbidopa à libération immédiate (LI) administrées par voie orale (LCO). Le GILC a également été associé à une amélioration significative des périodes « on » sans dyskinésie inconfortable à la semaine 12. L'échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson (UPDRS, pour *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), partie II, et le Questionnaire de la maladie de Parkinson (PDQ-39) ont été utilisés pour évaluer les symptômes de la MP à la semaine 12; ces tests ont révélé des améliorations statistiquement significatives et cliniquement importantes en faveur du GILC. Aucune différence importante n'a été rapportée au regard des effets néfastes entre le GILC et les capsules de LCO-LI.
2. Une étude d'innocuité à long terme, multicentrique, ouverte et non comparative (l'étude 004; N = 354), conçue pour évaluer l'innocuité du GILC sur une période de 54 semaines, a démontré que l'utilisation de ce dernier n'est associée à aucun effet néfaste important.
3. Au prix indiqué par le fabricant, soit 166 \$ par cassette, le coût annuel du GILC (60 590 \$) est significativement plus élevé que le coût annuel connu d'autres options thérapeutiques comparables (de 500 à 5000 \$). On ignore comment le rapport coût/efficacité

du GILC se compare à celui de traitements comparateurs appropriés, car aucun modèle économique n'a été fourni permettant de prendre en compte l'information clinique nouvelle contenue dans la nouvelle demande d'examen. Par conséquent, le CCEM se demande si le traitement par le GILC constitue une valeur raisonnable au prix indiqué.

À souligner

- Il est essentiel de définir de façon appropriée des critères d'instauration et d'arrêt du traitement s'il y a remboursement du GILC, afin de s'assurer que ce médicament est utilisé chez des patients qui sont vraiment susceptibles d'en bénéficier et d'éviter un usage inapproprié. Le Comité recommande qu'un comité d'experts cliniques ayant de l'expérience dans le traitement de la MP soit formé en vue d'élaborer de tels critères.
- En raison du manque d'information sur le rapport cout/efficacité, il n'est pas possible d'avancer un prix approprié pour le GILC, en vue de fournir une valeur aux régimes d'assurance médicaments publics. Le cout des cassettes de GILC seules s'avère beaucoup plus élevé que le cout estimé d'un traitement de stimulation cérébrale profonde (SCP) ou que le cout des combinaisons d'antiparkinsoniens disponibles. De plus, il est nécessaire de prendre en compte certains couts additionnels associés au GILC, notamment ceux de la mise en place de la sonde GEP-J, des ressources nécessaires à cette intervention ainsi que de son entretien subséquent.
- Le GILC est associé à certaines considérations quant à sa mise en œuvre, à la différence d'autres traitements comme la SCP. Plus précisément, le GILC doit être entreposé dans un réfrigérateur à l'abri de la lumière, ce qui amène des problèmes pratiques. De plus, le risque de gaspillage est élevé, car une fois qu'une cassette est sortie du réfrigérateur, ce qui ne sera pas utilisé dans les 16 heures devra être jeté. L'expert clinique souligne que la plupart des patients utilisent environ 1000 mg de GILC par jour, ce qui signifie qu'environ la moitié de la cassette doit être jetée.

Points de discussion

- En 2009, le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommandait de ne pas rembourser Duodopa en raison de l'estimé élevé du cout différentiel par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) fourni par le fabricant, et de la faible qualité des deux essais cliniques pris en compte (DIREQT [N = 25] et NPP-001-99 [n = 16]). Ces deux essais sont de qualité limitée en raison de leur structure ouverte, du nombre élevé de patients ayant interrompu le traitement, de la petite taille des échantillons et du fait que ces populations de patients n'étaient pas représentatives de celles vraiment susceptibles d'utiliser Duodopa. Le Comité estime que les nouvelles données probantes cliniques viennent combler les lacunes signalées dans la recommandation antérieure.
- Le CCEM se penche sur les besoins à combler en matière de traitement des patients atteints de la MP, en tenant compte qu'il s'agit là d'une maladie évolutive et qu'avec le temps les patients répondent moins bien aux options thérapeutiques orales. L'administration par voie sous-cutanée d'apomorphine (médicament évalué par l'ACMTS et pour lequel le CCEM a émis en janvier 2018 une recommandation de remboursement assortie de critères et de conditions) peut être une option 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 les patients recevant un traitement optimisé contre la maladie. Chez les patients dont les symptômes demeurent mal maîtrisés par ces options thérapeutiques, la prise en charge de la maladie représente un défi

important et les options de traitement sont effractives et complexes. La SCP est un traitement offert aux patients chez qui les complications motrices imprévisibles sont invalidantes; cependant, l'intervention requiert des ressources neurochirurgicales qui peuvent ne pas être offertes partout. Aussi, elle peut être contrindiquée chez certains patients.

- Quelle est la place du traitement par le GILC et la pertinence de considérer la SCP comme comparateur? Plusieurs facteurs influencent le clinicien dans le choix de traiter un patient par une SCP ou le GILC, or les deux options thérapeutiques sont des avenues possibles chez les patients dont les fluctuations motrices ne sont pas maîtrisées de façon satisfaisante malgré un traitement optimisé.
- Les résultats de l'étude 004 qui porte sur l'innocuité à long terme du GILC laissent présager une diminution de la durée quotidienne normalisée des périodes « off » (variation de la moyenne des moindres carrés [MMC] ajustée de -4,4 heures, erreur type [ET] = 2,9) ainsi qu'une augmentation de la durée des périodes « on » (4,8 heures [ET = 3,4]) à la semaine 54, par rapport aux données de départ (respectivement de 6,75 heures, écart type [ÉT] = 2,35, et de 7,65 heures [ÉT = 2,45]) chez les patients recevant le GILC. Cependant, l'interprétation de ces résultats est limitée en raison de la nature non comparative de l'étude et de l'absence de contrôle du risque d'erreur dans les tests statistiques multiples.

Contexte

La perfusion du GILC directement dans la partie proximale de l'intestin grêle vise à atténuer l'imprévisibilité du taux d'absorption de la LCO administrée à intermittence et de la vitesse de vidange gastrique irrégulière associée à la MP en assurant une concentration plasmatique de lévodopa relativement stable. Le GILC est indiqué par Santé Canada chez les patients atteints de la MPSA répondant à la lévodopa, mais qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices graves et invalidantes ainsi que des épisodes d'hyperkinésie et de dyskinésie malgré un traitement optimisé par les associations d'antiparkinsoniens disponibles, et chez lesquels les bienfaits de ce traitement pourraient l'emporter sur les risques associés à l'insertion et à l'usage à long terme d'une sonde GEP-J requise pour l'administration du médicament. La posologie du GILC doit être personnalisée de manière à obtenir une réponse clinique optimale. Cela consiste à maximiser la période fonctionnelle en phase « on » dans la journée (avec le moins de dyskinésie possible) tout en réduisant au minimum le nombre et la durée des épisodes « off » (bradykinésie). Le traitement est administré sur une période d'environ 16 heures et se compose de trois doses adaptées individuellement : la dose matinale en bolus, la dose d'entretien continue et les doses supplémentaires en bolus. Le GILC (20 mg/ml de lévodopa et 5 mg/ml de carbidopa monohydratée) est offert en cassettes de 100 ml contenant 2 000 mg de lévodopa et 500 mg de carbidopa. Les cassettes sont à usage unique seulement et ne doivent pas être réutilisées une fois ouvertes. De plus, une cassette ne doit être utilisée que sur une période maximale de 16 heures, même s'il reste une certaine quantité du médicament.

Historique de l'examen de médicament

Le premier examen du GILC effectué par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS repose sur l'autorisation initiale de mise en marché conditionnelle du produit (c.-à-d. l'avis de conformité avec conditions [AC-C]), ainsi que sur deux essais ouverts, randomisés et croisés, qui évaluent les effets du GILC chez les patients souffrant de la MPSA et ayant des complications motrices graves. L'essai DIREQT (n = 25) compare le traitement par le GILC à la thérapie classique avant l'essai. Le traitement comportait des séquences de trois semaines. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans l'essai sont le score

de l'échelle d'évaluation unifiée pour la maladie de Parkinson (UPDRS) et la durée des différents états de motricité enregistrés par vidéo. L'essai DIREQT évaluait également la qualité de vie (QDV). L'essai NPP-001-99 (n = 16) compare le GILC à la lévodopa/carbidopa à action prolongée. Une préparation à action brève était administrée aux patients au besoin. Or, la lévodopa/carbidopa à action prolongée n'est pas considérée comme un comparateur approprié dans cette population de patients. Par ailleurs, la qualité des deux essais examinés par le CCEM était limitée en raison de leur structure ouverte, du nombre élevé de patients ayant interrompu le traitement dans des échantillons de petite taille, et du fait que les populations de patients n'étaient pas représentatives de celles vraiment susceptibles d'utiliser le GILC. Par conséquent, étant donné les préoccupations soulevées par la qualité des essais, la pertinence des résultats s'avérait limitée. Le fabricant (Solvay Pharma Inc.) estimait le coût différentiel par AVAQ avec le GILC de [REDACTED] à [REDACTED] en comparaison de la pharmacothérapie orale classique. Au moment de l'examen, le fabricant a demandé que ces résultats de l'évaluation économique demeurent confidentiels en vertu des lignes directrices du PCEM sur la confidentialité. D'autres estimations des coûts par AVAQ avaient été publiées pour le GILC et se chiffraient à environ un million de dollars. En 2009, le CCEM recommandait de ne pas inscrire le GILC dans la liste des médicaments assurés.

La nouvelle demande d'examen présentée par le Groupe de travail sur l'examen des médicaments du Comité consultatif sur les politiques en matière de médicaments (CCPM) s'appuie sur la publication de nouvelles données cliniques depuis l'examen initial du GILC dans le traitement de la MP par le PCEM. Les représentants des régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM ont fait part de la nécessité d'un nouvel examen de l'utilisation du GILC dans le traitement de la MP et d'une recommandation quant à l'inscription de ce médicament sur la liste des médicaments assurés. Le Groupe de travail du CCPM a alors demandé officiellement au fabricant de soumettre une demande de nouvel examen du GILC par le PCEM. Le fabricant du GILC (Corporation AbbVie) a signifié qu'il n'en avait pas l'intention. C'est pourquoi les représentants des régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM ont soumis une demande de nouvel examen du GILC. Les conditions de l'autorisation initiale de mise en marché ont depuis été retirées, sur la base de la phase III du programme de développement clinique de Duodopa (l'étude 001/002 et l'étude 004) qui a été menée à la suite de l'autorisation conditionnelle de mise en marché pour confirmer les résultats préliminaires des premières étapes du programme de développement clinique.

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

Le Comité a pris en compte l'information suivante préparée par le PCEM de l'ACMTS : une revue systématique d'études sur l'efficacité et l'innocuité du GILC chez les patients atteints de la MP; une revue d'études économiques publiées; une revue des évaluations faites par des organismes d'évaluation des technologies de la santé (ETS). Le Comité a également pris en compte l'opinion d'un expert clinique ayant de l'expérience dans le traitement de patients atteints de la MP, de même que l'information soumise par un groupe de patients sur les attentes et enjeux d'importance pour eux.

Observations de patients

Trois groupes de patients — la Parkinson Association of Alberta, la Parkinson Society British Columbia et Parkinson Canada — ont répondu ensemble à la demande de rétroaction du PCEM. Le point de vue des patients a été obtenu au moyen de sondages (en ligne ou autrement), d'entrevues téléphoniques ou en personne. Il en ressort les principaux points suivants :

- La MP nuit à la QDV générale, ainsi qu'à la confiance en soi et à l'indépendance, à la capacité de socialiser, aux rapports avec les gens, aux loisirs, aux activités quotidiennes et à la capacité de travailler.
- La lenteur à se mouvoir, la raideur, les problèmes d'équilibre, les changements cognitifs, les problèmes de mémoire, les sautes d'humeur, les troubles du sommeil, les problèmes de déglutition, les troubles d'élocution, les troubles cognitifs, les troubles vésicaux et intestinaux ainsi que la rigidité musculaire sont les symptômes de la MP les plus importants à prendre en charge et à maîtriser.
- À mesure que la maladie progresse, les patients dépendent de plus en plus des médicaments pour maintenir leur capacité fonctionnelle, et il devient souvent difficile de trouver le juste équilibre entre les effets secondaires des médicaments et leurs bienfaits. Les patients souhaitent que les traitements de la MP réduisent au minimum les périodes « off » et maximisent les périodes fonctionnelles « on » (sans dyskinésie inconfortable), procurent une réponse durable et atténuent les symptômes de la maladie, tout en entraînant le moins d'effets secondaires, comme la dyskinésie, la constipation, les hallucinations, les troubles du sommeil et la dystonie.
- D'après les groupes de patients, le GILC élimine le besoin de prendre fréquemment des médicaments oraux, ou permet d'en réduire la posologie. Les patients ont plus de temps pour voyager, socialiser, effectuer des tâches et se livrer à des passe-temps. Leur QDV globale s'en trouve améliorée. Le GILC élimine également les défis alimentaires associés à la consommation de protéines lors de la prise de LCO.
- Certains aspects du dispositif ou de l'intervention sont source d'inconfort, comme la taille et le poids de la pompe, la difficulté à se vêtir, la nécessité de prendre des précautions particulières pour se doucher ou nager, la nécessité de nettoyer la sonde chaque jour, le remplacement de pile périodique, les infections et les démangeaisons autour de la stomie. De plus, les déplacements sont difficiles, car les cassettes doivent rester réfrigérées. Toutefois, les patients déclarent à l'unanimité que les bienfaits cliniques surpassent les effets secondaires et les complications.

Essais cliniques

L'étude 001/002 (N = 71) évalue l'efficacité et l'innocuité du GILC dans le traitement de patients atteints de la MPSA répondant à la lévodopa qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices graves et invalidantes et des épisodes d'hyperkinésie ou de dyskinésie, malgré un traitement optimisé par les associations d'antiparkinsoniens disponibles, et pour qui les bienfaits de ce traitement pourraient l'emporter sur les risques associés à la mise en place et à l'utilisation prolongée d'une sonde jéjunale par gastrostomie endoscopique percutanée (sonde GEP-J) requise pour l'administration du médicament. Les patients ont été répartis au hasard dans deux groupes, selon un rapport de 1:1. Dans un groupe, ils reçoivent du GILC à une dose adaptée de manière optimale (20 mg/ml de lévodopa et 5 mg/ml de carbidopa monohydratée) et un placebo de capsules de LCO-LI et, dans l'autre groupe, des capsules de LCO-LI (100 mg/25 mg) à une dose adaptée de manière optimale et un placebo de GILC pendant 12 semaines.

L'étude 004 (N = 354) est une étude sur l'innocuité à long terme, ouverte, multicentrique, multinationale et non comparative. Les patients en faisant partie n'ont pas été traités par le GILC dans l'étude 001/002. L'objectif de l'étude consiste à évaluer l'innocuité du GILC dans le traitement de patients atteints de la MPSA répondant à la lévodopa, et ce, sur une période de 54 semaines. Le GILC se présentait sous forme de solution aqueuse contenant 20 mg/ml de lévodopa et 5 mg/ml de carbidopa monohydratée dans des

cassettes de 100 ml. Le GILC était administré le matin en bolus, suivi d'une perfusion à taux constant durant tout le reste de la période d'éveil du patient (environ 16 heures). Les principales limites de l'étude 004 découlent de sa structure ouverte et non comparative ainsi que de l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des tests statistiques.

Les patients ayant complété l'étude 001/002 avaient la possibilité de s'inscrire dans une étude de prolongation sur l'innocuité, à structure non comparative et ouverte, d'une durée de 12 mois (l'étude 003, N = 62). En outre, les patients ayant complété soit l'étude 003 ou l'étude 004 pouvaient s'inscrire à l'étude 005, qui en était également une de prolongation sur l'innocuité, à structure non comparative et ouverte (N = 262), dont le suivi allait jusqu'à 6,9 ans.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation ont été définis *à priori* dans le protocole de la revue systématique du PCEM. Le Comité a discuté des points suivants :

- La différence moyenne de variation de la durée quotidienne normalisée des périodes « off » par rapport aux données initiales.
- La différence moyenne de variation de la durée des périodes « on » par rapport aux données initiales, notamment :
 - les périodes « on » sans dyskinésie incommode (période « on » sans dyskinésie et période « on » avec dyskinésie non incommode);
 - les périodes « on » sans dyskinésie;
 - les périodes « on » avec dyskinésie non incommode;
 - les périodes « on » avec dyskinésie.
- La différence moyenne de variation du score au questionnaire PDQ-39 par rapport au score initial.
- La différence moyenne de variation du résultat obtenu à l'échelle d'impression clinique globale — amélioration (CGI-I pour *Clinician Global Impression — Improvement*) par rapport au résultat initial.
- La différence moyenne de variation du score à l'échelle UPDRS par rapport au score initial.
- La différence moyenne de variation du score sommaire au questionnaire EuroQol à cinq dimensions, niveau 3 (EQ-5D-3L) par rapport au score initial.
- La différence moyenne de variation du score obtenu dans le Zarit Burden Interview (ZBI) par rapport au score initial.

Dans l'ECR 001/002, le principal critère d'évaluation correspond à la différence moyenne de variation de la durée quotidienne normalisée des périodes « off » par rapport aux données initiales. Le principal critère d'évaluation de l'ensemble des 19 études non comparatives, ouvertes (dont l'étude 004 et les deux études de prolongation sur l'innocuité à long terme [l'étude 003 et l'étude 005]) est la fréquence des événements indésirables (EI).

Efficacité

À la semaine 12 de l'étude 001/002, selon les données du journal de la MP, le GILC montre une réduction statistiquement significative de la durée quotidienne normalisée des périodes « off » (principal critère d'évaluation) par rapport à la LCO-LI. La différence ajustée entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) de la variation de la durée est de -1,91 heure (IC à 95 % de -3,05 à -0,76; $P = 0,0015$) en faveur du GILC. De plus, les résultats des analyses de sensibilité (modèle mixte de mesures répétées pour imputer les données manquantes et analyses de sensibilité avec différentes covariables, tel que requis par la Food and Drug Administration [FDA]) sont pour la plupart en accord avec l'analyse primaire. La différence minimale d'importance clinique (DMIC) est d'environ -1,00 heure.

L'évaluation de la durée des périodes « off » comme principal critère d'évaluation de l'étude 001/002 est confortée par l'évaluation d'un critère secondaire principal (ajusté pour tenir compte des tests statistiques multiples), à savoir la durée normalisée des périodes « on » sans dyskinésie incommode (un ensemble comprenant les périodes « on » sans dyskinésie et les périodes « on » avec dyskinésie non incommode). Dans l'ensemble, à la semaine 12, le GILC est aussi associé à une amélioration statistiquement significative de la durée quotidienne normalisée des périodes « on » sans dyskinésie incommode. La DMMC de la variation de la durée est de 1,86 heure (IC à 95 % de 0,56 à 3,17; $P = 0,0059$) en faveur du GILC. Lorsque l'on considère séparément chaque élément de l'ensemble, on voit que les résultats sont surtout tributaires de l'augmentation des périodes « on » sans dyskinésie (la DMMC ajustée de la variation de la durée est de 2,28 heures [IC à 95 % de 0,47 à 4,09; $P = 0,0142$]), car la variation de la durée des périodes « on » avec dyskinésie non incommode n'est pas statistiquement significative (-0,73 [IC à 95 % de -2,22 à 0,76; $P = 0,3294$]). Somme toute, le résultat concernant le critère d'évaluation secondaire principal est également en accord avec l'analyse primaire, mais aucune DMIC n'a été relevée pour ce qui est de la variation des périodes « on ». Les deux éléments de ce critère n'ont fait l'objet d'aucun ajustement pour tenir compte des tests statistiques multiples.

D'autres mesures de critères d'évaluation secondaires (ajustées pour tenir compte des tests statistiques multiples) ont été réalisées, notamment celles de la variation des scores obtenus au questionnaire PDQ-39 entre le début et la fin de l'étude, l'échelle CGI-I, l'échelle UPDRS-II (activités de la vie quotidienne), l'échelle UPDRS-III (fonctions motrices), le questionnaire EQ-5D-3L et le ZBI. Par rapport à la LCO-LI, le GILC présente une réduction statistiquement significative et cliniquement importante à la fois avec le PDQ-39 (la DMMC ajustée de la variation est de -7,0 [IC à 95 % de -12,6 à -1,4; $P = 0,0155$] par rapport à une DMIC de -1,6) et le score de l'échelle UPDRS-II (la DMMC ajustée de la variation est de -3,0 [IC à 95 % de -5,3 à -0,8; $P = 0,0086$] par rapport à une DMIC de -2,3). Les résultats pour ce qui est de CGI-I sont également statistiquement significatifs en faveur du GILC (la DMMC ajustée de la variation est de -0,7 [IC à 95 % de -1,4 à -0,1; $P = 0,0258$]); par contre, aucune DMIC n'a été relevée. Par conséquent, l'importance clinique de la variation observée à l'échelle CGI-I demeure imprécise. Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative entre les traitements n'a été constatée à l'échelle UPDRS-III (la DMMC ajustée de la variation est de 1,4 [IC à 95 % de -2,8 à 5,6; $P = 0,5020$]).

L'étude 001/002 évalue aussi la qualité de vie liée à la santé (QVLS) en fonction du score du questionnaire EQ-5D-3L (la DMMC ajustée de la variation du score est de 0,07 [IC à 95 % de -0,01 à 0,15; $P = 0,0670$]) et le fardeau des aidants à l'aide du score ZBI (la DMMC ajustée de la variation du score est de -4,5 [IC à 95 % de -10,7 à 1,7; $P = 0,1501$]). Ces critères d'évaluation doivent être considérés comme exploratoires même s'ils sont inclus dans la hiérarchie des analyses statistiques, étant donné qu'ils sont évalués

par suite de l'échec d'un critère précédent dans la hiérarchie (échelle UPDRS-III); en conséquence, l'importance clinique de ces variations demeure imprécise.

Dans l'étude 004, à la semaine 54, les variations de la durée quotidienne normalisée moyenne des périodes « off » et « on » sans dyskinésie incommode sont respectivement de -4,4 heures (2,9; $P < 0,001$) et de 4,8 heures (3,4; $P < 0,001$). La variation moyenne de la durée des périodes « on » avec dyskinésie incommode est de -0,4 (2,8; $P = 0,023$). Les variations des scores moyens de l'échelle UPDRS-II, du questionnaire PDQ-39, du questionnaire EQ-5D et de l'échelle visuelle analogique EQ-5D sont respectivement de -4,4 (6,5; $P < 0,01$), de -6,9 (14,1; $P < 0,001$), de 0,064 (0,203; $P < 0,001$) et de 14,0 (24,8; $P < 0,001$). Dans cette étude, les critères d'évaluation de l'efficacité n'ont pas été ajustés pour tenir compte des comparaisons statistiques multiples.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Dans l'étude 001/002, 95 % des patients du groupe du GILC + placebo (PBO) de capsules de LCO-LI ont subi des événements indésirables (EI), et cette proportion est de 100 % dans le groupe du PBO de GILC + capsules de LCO-LI. Dans les deux groupes, les EI sont de fréquence relativement semblable. Les plus courants sont les chutes (11 % et 12 %), l'atélectasie (8 % et 0 %), l'anxiété (8 % et 3 %), un état confusionnel (8 % et 3 %), un œdème périphérique (8 % et 0 %), une douleur oropharyngée (8 % et 0 %) et des infections des voies respiratoires supérieures (8 % et 0 %). Toujours dans l'étude 001/002, il y a eu moins d'événements indésirables graves (EIG) dans le groupe du GILC + PBO de capsules de LCO-LI que dans le groupe du PBO de GILC + capsules de LCO-LI (respectivement 14 % et 21 %); les plus courants sont l'état confusionnel (5 % et 0 %) et la pneumonie (0 % et 6 %).

Les EI ont entraîné le retrait d'un patient (3 %) dans le groupe du GILC + PBO de capsules de LCO-LI, et de deux patients (6 %) dans le groupe du PBO de GILC + capsules de LCO-LI. Les raisons principales étant des hallucinations et des troubles psychotiques (3 % et 0 %) ainsi qu'une péritonite, des complications postopératoires et un écoulement postopératoire (0 % et 3 %). Aucun décès ne s'est produit au cours de l'étude 001/002.

Dans les deux groupes de traitement, la plupart des patients ont subi des complications en lien avec le dispositif (dans une proportion de 92 % dans le groupe du GILC + PBO de capsules de LCO-LI, et de 85 % dans le groupe du PBO de GILC + capsules de LCO-LI). Dans le premier groupe, 76 % des patients ont connu des complications à long terme liées à la sonde GEP-J, par rapport à 79 % dans le deuxième groupe, et 57 % par rapport à 56 % ont encouru des risques relatifs à l'insertion de ladite sonde. Les complications à long terme les plus courantes liées à la sonde GEP-J sont des complications à l'insertion (57 % et 44 %), de la douleur liée à l'intervention (30 % et 35 %) et un érythème au site d'incision (19 % et 12 %). Les risques les plus courants relatifs à l'insertion de la sonde sont de la douleur abdominale (51 % et 32 %) et un pneumopéritoine (11 % et 3 %).

En général, un nombre similaire de patients ont subi des EI gastro-intestinaux, à savoir 70 % dans le groupe du GILC + PBO de capsules de LCO-LI et 71 % dans le groupe du PBO de GILC + capsules de LCO-LI, les EI les plus courants étant la nausée (30 % dans le premier groupe et 21 % dans le deuxième groupe), la constipation (22 % et 21 %) et la flatulence (16 % et 12 %). Plus de patients ont présenté des troubles psychiatriques dans le premier groupe que dans le deuxième (respectivement 46 % et 29 %), les plus courants étant la dépression (11 % et 3 %), l'insomnie (11 % et 12 %), l'anxiété (8 % et 3 %) et un état confusionnel (8 % et 3 %). Dans le premier et le deuxième groupe, un total respectif de 3 % et de 9 % des patients ont présenté une polyneuropathie et des signes et symptômes associés, la source la plus courante étant un trouble de l'équilibre (3 % et 6 %). Moins de patients ont connu des troubles nerveux dans le premier groupe que dans le deuxième (30 % et 47 %), les plus courants étant la dyskinésie

(14 % et 12 %), des étourdissements (8 % et 6 %) et des maux de tête (8 % et 12 %). En général, un nombre similaire de patients ont subi des troubles vasculaires, à savoir 22 % dans le groupe du GILC + PBO de capsules de LCO-LI et 27 % dans le groupe du PBO de GILC + capsules de LCO-LI, ces troubles les plus courants étant l'hypotension orthostatique (14 % dans le premier groupe et 24 % dans le deuxième groupe) et l'hypertension (8 % et 0 %).

En général, les EI rapportés dans l'étude 001/002 (incluant les EI graves et les autres) correspondent à ceux déjà connus pour la lévodopa/carbidopa (p. ex., la dépression, l'anxiété, la confusion) et à ceux que rapportent les patients ayant subi l'intervention d'insertion d'une sonde GEP-J. Somme toute, le profil d'innocuité de Duodopa dans les études 003, 004 et 005 correspond globalement avec ce qui a été signalé dans l'étude 001/002, sans signes d'autres problèmes d'innocuité après 60 mois de traitement.

Cout et rapport cout/efficacité

Le GILC est offert en cassettes de plastique dur. Chacune renferme 100 ml de gel qui contient 2 000 mg de lévodopa et 500 mg de carbidopa; la dose globale est administrée sur une période de 16 heures. Au prix indiqué par le fabricant (166 \$ par cassette), le cout annuel par patient revient à 60 590 \$, sur la base d'une cassette par jour.

Le fabricant a été invité à soumettre de l'information pharmacoéconomique avec sa demande, mais a choisi de ne pas fournir de rapport ou de modèle en la matière.

Les examinateurs cliniques du PCEM ont répertorié plusieurs nouvelles études depuis le dépôt de la demande de 2009 (incluant les études 001/002, 003 et 004) qui laissent entendre que le GILC offre une réduction statistiquement significative et cliniquement importante des périodes « off » chez les patients par rapport à la LCO-LI. Aucun nouveau signal d'éventuel problème d'innocuité n'a été relevé.

En l'absence d'une évaluation ou d'un modèle économique, le PCEM a effectué une revue de littérature pour répertorier les études économiques publiées sur le GILC comme traitement de la MPSA et a examiné les recommandations d'organismes d'ETS.

Aucune étude évaluant le rapport cout/efficacité du GILC comme traitement de la MPSA au Canada n'a été répertoriée. Celles relevées ne peuvent être généralisées au contexte canadien et sont d'un apport limité en ce qui a trait au rapport cout/efficacité du GILC au Canada.

Nous n'avons pas relevé d'études évaluant le rapport cout/efficacité du GILC par rapport à la stimulation cérébrale profonde (SCP), considérée comme étant un comparateur approprié par les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM et l'expert clinique consulté pour cette revue. Le PCEM a relevé deux rapports qui donnent un aperçu des couts des évaluations, consultations et interventions chirurgicales, et des dispositifs associés à la SCP en Ontario. Le groupe Qualité des services de santé Ontario (QSSO, 2005) parle de couts d'environ 30 000 \$ à 35 000 \$ (en dollars canadiens de 2018), tandis que NG (2013) parle de couts d'environ 27 000 \$ (en dollars canadiens de 2018). Les deux rapports signalent que les piles doivent être remplacées aux cinq ans environ, mais n'incluent pas ce cout dans leurs calculs.

En l'absence d'une évaluation économique menée dans le contexte canadien, le PCEM ne peut se prononcer sur le rapport cout/efficacité du GILC à la lumière des nouvelles informations cliniques.

Membres du CCEM

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

Réunion du 18 juillet 2018

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun