

RECOMMANDATION FINALE du CCCEM par suite du RÉEXAMEN et MOTIFS de la RECOMMANDATION

LEVODOPA/CARBIDOPA

(Duodopa^{MC} – Solvay Pharma Inc.)

Indication : maladie de Parkinson

Description

Duodopa est une association de lévodopa et de carbidopa qui se présente sous forme de suspension dans un gel pour administration continue dans l'intestin grêle. Santé Canada a autorisé l'utilisation du médicament pour traiter la maladie de Parkinson à un stade avancé, en présence de fluctuations motrices invalidantes et sévères, avec hyperkinésie et dyskinésie, lorsque les associations d'antiparkinsoniens n'ont pas donné des résultats satisfaisants. Santé Canada a émis un Avis de conformité avec conditions au médicament, en attendant les résultats des études visant à vérifier ses avantages cliniques.

Présentation

Le médicament se présente sous forme de suspension dans un gel, en cassettes de 100 ml. La suspension contient 20 mg/ml de lévodopa et 5 mg/ml de carbidopa, le ration étant de 4 pour 1). La dose d'entretien peut être de 20 mg à 200 mg de lévodopa par heure, sur une période de 16 heures, avec des doses additionnelles en bolus si besoin est.

Recommandation

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande de ne pas inscrire Duodopa sur la liste des médicaments assurés.

Motifs de la recommandation

1. La raison principale de cette recommandation est que le fabricant estimait que le traitement par Duodopa entraînerait un coût différentiel de [REDACTED] à [REDACTED] par année de vie pondérée par la qualité (QALY) comparativement au traitement usuel par voie orale. Le fabricant a demandé que les résultats précis de l'évaluation économique restent confidentiels en vertu des lignes directrices du PCEM sur la confidentialité. Les coûts rapportés pour les autres QALY publiées se chiffrent à approximativement un million de dollars.
2. Le CCCEM n'a examiné que deux essais de qualité limitée, compte tenu de leur ouverture, du nombre de patients qui avaient interrompu le traitement dans les essais de petite taille, et du fait que ces populations de patients ne correspondaient pas au profil de la population cible du Duodopa. Ainsi, comme la qualité de ces essais était préoccupante, la pertinence de leurs résultats était limitée.

Synthèse des constatations du Comité

Le CCCEM a examiné les résultats de l'étude méthodique sur les deux essais ouverts, randomisés et croisés, qui évaluent les effets du Duodopa sur les patients souffrant de la maladie de Parkinson à un stade avancé et ayant des complications motrices sévères. Dans l'essai DIREQT (n=25), on compare le traitement par Duodopa à la thérapie classique avant l'essai. Le traitement comportait des séquences de trois semaines. Les résultats primaires de l'essai étaient mesurés par le score de l'échelle d'évaluation unifiée pour la maladie de Parkinson (EEUMP) et le temps passé en état de blocage était enregistré par vidéo. L'essai DIREQT évaluait aussi la qualité de vie. L'essai NPP-001-99 (n=16) avait pour objectif de comparer la thérapie par Duodopa avec celle de la thérapie associant lévodopa et carbidopa, avec effet à long terme. Une formule à action brève a été donnée aux patients au besoin. L'association de lévodopa et de carbidopa ne paraît pas un comparateur approprié pour cette population de patients.

Nombre de facteurs invalidaient la valeur des résultats des deux essais, notamment le fait que les essais sont ouverts et que les proportions d'abandons de traitement dans les essais de petit échantillon étaient élevées. D'autant plus que les conclusions de l'étude ne se prêtent pas beaucoup aux généralisations étant donné que les populations de patients inclus ne représentent pas les utilisateurs cibles de Duodopa, qui ont probablement plus de 70 ans et ne se qualifient pas pour la stimulation cérébrale profonde. Ces études cependant portaient sur une population plus jeune, dont l'âge moyen variait entre 60 et 68 ans dans les essais et les groupes traités. Dans les deux études, Duodopa était administrée par sonde nasoduodénale et non pas par gastrostomie endoscopique percutanée. Il est difficile de savoir si les résultats des deux traitements seront similaires. Ainsi, étant donné les préoccupations que soulève la qualité de l'essai, la pertinence des résultats était limitée.

Dans l'essai DIREQT, on constate que la Duodopa, comparée à la pharmacothérapie conventionnelle, permet une nette amélioration de la qualité de vie, les scores de l'échelle EEUMP (qui peuvent aller de 0 à 99) et les fonctions motrices s'améliorent aussi. Les 39 éléments du Questionnaire de la maladie de Parkinson (les scores varient de 0 à 100) indiquent une nette amélioration, comparativement au traitement conventionnel, de la qualité de vie des patients qui suivent cette thérapie (la différence médiane = -9,0, $P < 0,01$). La fonction motrice, mesurée comme le pourcentage de la période "on" pendant l'enregistrement vidéo, a été statistiquement plus élevée avec Duodopa qu'avec le traitement conventionnel [la différence médiane (intervalle) = 4,5 % (-14,7 à 63,2); $P < 0,01$]. Le pourcentage de périodes "off" a été statistiquement beaucoup plus bas avec Duodopa que dans la pharmacothérapie habituelle (différence médiane = -8,1 % et $P < 0,01$). La magnitude de la différence entre les traitements était jugée importante de point de vue clinique et cela pour toutes les mesures. Cependant, il se peut que les estimations sur l'efficacité de Duodopa soient biaisées, car dans la plupart des cas les résultats étaient basés sur des essais ouverts et sur des analyses par protocole.

Les proportions des patients, dans les deux groupes traités, chez lesquels on observe des effets indésirables graves et des effets indésirables sont similaires dans les deux études. Les effets de lévodopa et de carbidopa sur le tract gastro-intestinal (constipation ou diarrhée) sur le système central nerveux (dépression, insomnie et somnolence) ainsi que des complications venant du mode d'administration du médicament (sondes disloquées, aversion contre la sonde ou la pompe nasoduodénale ou intolérance) sont bien documentés. Au cours de l'essai DIREQT trois patients traités au Duodopa ont interrompu le traitement à cause des effets indésirables. Pour ce qui est du groupe qui était sous thérapie conventionnelle, on ne constate aucun retrait.

Le Comité a aussi noté les résultats de deux essais non contrôlés qui comptaient peu de participants (n=13 et n=22) et dont la conception était avant-après. Ces deux essais ont fourni les données cliniques pour faire l'évaluation économique du fabricant. Les résultats ont porté des périodes allant de six mois à deux ans. Des améliorations statistiquement significatives ont été notées en ce qui concerne les résultats

Programme commun d'évaluation des médicaments

subjectifs rapportés par le patient : qualité de vie, activités quotidiennes et fonctions motrices (mesurées en périodes « off » et « on »). Les améliorations observées dans les fonctions motrices évaluées par le médecin clinicien ne semblent pas statistiquement importantes selon l'EEUMP. La validité de ces études est limitée par le fait que les groupes de contrôle manquent et aussi par le fait qu'ils s'appuient sur des analyses des cas observés, quand les données manquent.

1. Dans l'analyse coût-utilité du fabricant, on compare Duodopa aux thérapies conventionnelles par voie orale (c'est-à-dire lévodopa, carbidopa, cabergoline, pramipexole, pergolide, entacapone, sulphate d'amantadine et sélégiline) sur cinq ans de la maladie de Parkinson à un stade avancé. Les résultats du manufacturier dépendaient beaucoup de l'essai choisi pour éclairer les paramètres de participation. Le coût différentiel estimé par le fabricant par année de vie corrigée du facteur invalidité pour le Duodopa varie de [REDACTED] à [REDACTED]. Le fabricant a demandé que les résultats spécifiques de l'évaluation économique restent confidentiels en vertu des directives de confidentialité du PCEM, [CDR Confidentiality Guidelines](#).

Le coût du Duodopa est de 166 dollars par jour par rapport aux formes orales de lévodopa et de carbidopa, qui coûtent moins que 3 dollars par jour.

À souligner

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.
2. Santé Canada a émis en mars 2007 un Avis de conformité avec conditions au médicament, en attendant plus de renseignements et notamment les résultats de l'essai contrôlé randomisé à double insu de 12 semaines pendant lequel Duodopa a été administré par une sonde à demeure par GEP.
3. À la demande du fabricant, le document a été révisé pour qu'on enlève toute information confidentielle en vertu des directives de confidentialité du PCEM.

Contexte

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Ces recommandations sont fondées sur l'étude des données probantes quant à l'efficacité clinique et à l'innocuité du médicament concerné et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Ainsi, devant un nouveau médicament plus coûteux que les autres traitements, le Comité évalue s'il présente des avantages qui justifient son prix supérieur. Quand il recommande de ne pas inscrire le médicament sur la liste, c'est qu'il est préoccupé par le fait que les désavantages semblent l'emporter sur les avantages ou qu'il n'est pas certain que le médicament représente un ajout utile pour les régimes d'assurance médicaments publics.

La recommandation finale du CCCEM et ses motifs ne peuvent remplacer le médecin soignant ou l'avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 20 mai 2009, réexamen du CCCEM – le 15 juillet 2009

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 22 juillet 2009

© ACMTS, 2009

page 4 de 4