



**RECOMMANDATION FINALE du CCCEM  
et  
MOTIFS de la RECOMMANDATION**

**LÉVODOPA, CARBIDOPA et ENTACAPONE  
(Stalevo<sup>®</sup> – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)**

**Description :**

Stalevo<sup>®</sup> est une préparation renfermant de la lévodopa, de la carbidopa (inhibiteur de la dopadécarboxylase) et de l'entacapone (inhibiteur sélectif de la catéchol-O-méthyltransférase). Le médicament est indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique en remplacement de l'association lévodopa-carbidopa à libération immédiate et d'entacapone préalablement administrés en tant que produits distincts. Il est également indiqué en remplacement de l'association lévodopa-carbidopa à libération immédiate (sans prise simultanée d'entacapone) chez les patients qui présentent des signes et des symptômes d'épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose (recommandé seulement quand la dose quotidienne totale de lévodopa est égale ou inférieure à 600 mg et en l'absence de dyskinésie).

**Présentation :**

Le médicament est disponible en comprimés renfermant de la lévodopa, de la carbidopa et de l'entacapone dans les proportions respectives suivantes : 50 mg – 12,5 mg – 200 mg, 100 mg – 25 mg – 200 mg et 150 mg – 37,5 mg – 200 mg. Comme la dose quotidienne maximale recommandée d'entacapone est de 1 600 mg, la posologie maximale recommandée de Stalevo est de 8 comprimés par jour.

**Recommandation :**

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que Stalevo soit inscrit sur la liste des médicaments assurés selon les mêmes modalités que l'entacapone.

**Motifs de la recommandation :**

1. Quelle que soit la teneur, le comprimé de Stalevo coûte 1,56 \$, le même prix que le comprimé de 200 mg d'entacapone (Comtan<sup>®</sup>). Ainsi, l'emploi de Stalevo en remplacement d'un régime composé de l'association lévodopa-carbidopa et d'entacapone s'avère moins coûteux que ce régime (économie du coût de l'association lévodopa-carbidopa).
2. Santé Canada a accepté l'équivalence du taux plasmatique moyen de lévodopa, de carbidopa et d'entacapone entre Stalevo et ces médicaments administrés individuellement.

**Synthèse des constatations du Comité**

Le Comité a examiné une étude méthodique de deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) ayant pour objet la maladie de Parkinson idiopathique (N=361). L'un d'eux, d'une durée de six semaines, compare Stalevo à l'entacapone accompagnant l'association lévodopa-carbidopa chez des patients présentant des signes d'épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose. L'essai clinique ne détecte pas

de différences statistiquement significatives entre les deux groupes d'intervention en vertu de l'échelle d'évaluation de la maladie de Parkinson (UPDRS) ou de la fluctuation de la motricité.

L'autre ECR, à double insu et d'une durée de 12 semaines, compare Stalevo à l'association lévodopa-carbidopa chez des patients dont les fluctuations motrices incapacitantes sont minimales. Stalevo amène une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie et du score total de l'évaluation à l'aide de l'échelle UPDRS, mais l'importance clinique de ces constatations est sujette à caution. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre Stalevo et l'association lévodopa-carbidopa quant à l'incidence de dyskinésie.

Ni l'un, ni l'autre des ECR n'observent que Stalevo améliore l'observance thérapeutique par rapport aux médicaments administrés individuellement, et ni l'un, ni l'autre ne détectent de différences statistiquement significatives entre le groupe sous Stalevo et le groupe comparateur sous l'angle des taux d'effets indésirables.

Quatre essais cliniques de bioéquivalence, randomisés et de structure ouverte, comparent Stalevo et ses composants administrés individuellement du point de vue de la concentration plasmatique. Les résultats confirment que Stalevo satisfait la plupart des exigences de bioéquivalence de Santé Canada en matière de surface sous la courbe et de concentration plasmatique. Malgré les quelques divergences pharmacocinétiques documentées dans ces essais de bioéquivalence, Santé Canada conclut que l'efficacité et l'innocuité de la préparation à libération immédiate contenant les trois éléments ne différeront probablement pas de celles de l'association lévodopa-carbidopa administrée avec l'entacapone.

#### **À souligner :**

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.
2. Le Comité sait que des essais cliniques sur la maladie de Parkinson au stade précoce sont en cours; toutefois, l'efficacité clinique de Stalevo dans ce cas précis n'a pas encore été établie. Stalevo est une solution thérapeutique appropriée en présence d'épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose, lorsque l'association lévodopa-carbidopa est administrée à la dose maximale tolérée. L'emploi de Stalevo avant l'optimisation du régime de lévodopa-carbidopa n'est probablement pas rentable.
3. Des médicaments sont disponibles aux fins de traitement d'appoint à l'association lévodopa-carbidopa dans la maladie de Parkinson. Le Comité conseille aux régimes d'assurance médicaments de procéder à l'examen des médicaments de cette classe pharmacologique afin d'en déterminer l'efficacité clinique, les effets néfastes, le coût et la place respective dans le traitement de la maladie de Parkinson. Plus précisément, le Comité est préoccupé par la présence sans restrictions de l'entacapone parmi les médicaments assurés de certaines provinces, compte tenu que des études en cours évaluent l'efficacité clinique de l'entacapone au stade précoce de la maladie de Parkinson et qu'il est probable que le marché dans ce domaine connaisse une expansion.

#### **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

---

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**

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 vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un 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.

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.