

## 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 (Kynmobi — Sunovion Pharmaceuticals Canada)**

Indication : le traitement ponctuel et intermittent des épisodes « off » chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

#### **RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le chlorhydrate d'apomorphine en film sublingual (APO SL) dans le traitement ponctuel et intermittent des périodes « off » chez le patient atteint de la maladie de Parkinson, sous réserve des conditions ci-dessous :

#### **Conditions de remboursement**

##### **Critère d'instauration**

1. L'APO SL est utilisé uniquement comme traitement d'appoint chez les patients connaissant des épisodes « off » malgré un traitement optimisé (lévodopa et médicaments connexes, et traitement d'appoint comme un agoniste dopaminergique, un inhibiteur de la monoamine-oxydase de type B ou un dérivé de l'amantadine).

##### **Critère d'arrêt**

1. Le traitement cesse s'il n'y a pas d'amélioration d'au moins 3,25 points au score MDS-UPDRS III (Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III) mesuré entre 30 et 60 minutes après l'administration d'une dose optimisée. Cette évaluation a lieu dans l'année suivant l'ajustement de la dose d'APO SL (dose stable et tolérée). La quantité nécessaire ne doit pas dépasser cinq films ou 90 mg par jour.

##### **Condition de prescription**

1. Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Parkinson.

##### **Condition relative au prix**

1. Le coût de l'APO SL pour le régime d'assurance médicaments public ne doit pas dépasser celui de l'apomorphine en injection sous-cutanée (APO SC).

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

Version : 1.0

Date de publication : Février 2021

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 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, ni 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 ni de tout fournisseur d'information tiers.

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'un tribunal 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 est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient mentionnés.

**Caviardage** : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité du Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS.

**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 (KYNMOBI – Sunovion Pharmaceuticals Canada)

Indication : le traitement ponctuel et intermittent des épisodes « off » chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

### Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le chlorhydrate d'apomorphine en film sublingual (APO SL) dans le traitement ponctuel et intermittent des périodes « off » chez le patient atteint de la maladie de Parkinson, sous réserve des conditions ci-dessous :

### Conditions de remboursement

#### Critère d'instauration

1. L'APO SL est utilisé uniquement comme traitement d'appoint chez les patients connaissant des épisodes « off » malgré un traitement optimisé (lévodopa et médicaments connexes, et traitement d'appoint comme un agoniste dopaminergique, un inhibiteur de la monoamine-oxydase de type B ou un dérivé de l'amantadine).

#### Critère d'arrêt

1. Le traitement cesse s'il n'y a pas d'amélioration d'au moins 3,25 points au score MDS-UPDRS III (Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III) mesuré entre 30 et 60 minutes après l'administration d'une dose optimisée. Cette évaluation a lieu dans l'année suivant l'ajustement de la dose d'APO SL (dose stable et tolérée). La quantité nécessaire ne doit pas dépasser cinq films ou 90 mg par jour.

#### Condition de prescription

1. Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Parkinson.

#### Condition relative au prix

1. Le coût de l'APO SL pour le régime d'assurance médicaments public ne doit pas dépasser celui de l'apomorphine en injection sous-cutanée (APO SC).

### Motifs de la recommandation

1. La revue systématique porte sur l'essai CTH-300 (N = 109), un essai clinique randomisé de phase III, mené en double insu contre placebo auprès de patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique ayant obtenu une réponse d'importance clinique à un traitement par la lévodopa et connaissant au moins un épisode « off » de plus de deux heures par jour. À la 12<sup>e</sup> semaine, les patients recevant l'APO SL présentent une amélioration statistiquement significative d'importance clinique pour ce qui est de la fonction motrice (score MDS-UPDRS III) 30 minutes après l'administration du médicament comparativement aux patients recevant le placebo (différence de 7,6 points en faveur de l'APO SL; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -11,5 à -3,7; P = 0,0002). Le seuil validé pour détecter une amélioration d'importance clinique avec cet outil est une diminution de 3,25 points. De plus, toujours à la 12<sup>e</sup> semaine, on observe une différence statistiquement significative favorable à l'APO SL en ce qui concerne la proportion de patients obtenant une réponse complète, soit un passage à l'état « on », dans les 30 minutes suivant l'administration du médicament (taux de réponse prévu : 35 % pour l'apomorphine contre 16 % pour le placebo; rapport de cotes ajusté : 2,81; IC à 95 % de 1,04 à 7,64; P = 0,0426).
2. Au prix indiqué par le promoteur, l'APO SL est moins cher que l'APO SC. Toutefois, on ne connaît pas avec certitude l'efficacité clinique relative des deux formules, étant donné l'absence de données cliniques comparatives directes. L'ACMTS conclut que l'APO SL et l'APO SC ont vraisemblablement une efficacité comparable. Ainsi, pour que l'APO SL soit rentable, son prix ne doit pas dépasser celui de l'APO SC.

### Points de discussion

- Le CCEM mentionne que les options de traitement des périodes « off » représentent un besoin important des personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Les périodes « off » alourdissent considérablement la tâche des aidants, mettent en péril l'autonomie des patients et peuvent devancer le moment du placement en établissement. Les groupes de défense des intérêts

des patients font également valoir ce besoin; toutefois, le CCEM mentionne que le traitement à l'étude n'y répondra pas pleinement en raison de la complexité du processus d'ajustement de la dose et de la hausse des effets indésirables par rapport au placebo. Certains patients et aidants trouveront la formule sublinguale intéressante.

- Le CCEM soulève plusieurs lacunes dans les données probantes issues de l'essai CTH-300 :
  - L'essai, le seul disponible, porte sur un petit échantillon (54 patients recevant l'APO SL et 55 recevant le placebo); or, la population qui pourrait profiter du produit à l'étude est très vaste, les épisodes « off » étant fréquents chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson.
  - La population à l'étude est une population enrichie. D'après les directives de la FDA à l'intention du secteur privé au sujet des stratégies d'enrichissement dans les essais cliniques, certaines stratégies empiriques peuvent être utiles pour établir l'efficacité clinique d'un médicament dans un sous-ensemble de la population; cependant, les stratégies d'enrichissement ne peuvent pas aider les médecins à déterminer préalablement les patients qui bénéficieront des effets mesurés.
  - Un plan d'analyse statistique hiérarchique est utilisé pour les critères d'évaluation principal et secondaires de l'efficacité afin de mitiger le risque lié aux analyses multiples. Le plan compte 10 critères d'évaluation de l'efficacité. La signification statistique n'est pas atteinte pour le troisième critère d'évaluation secondaire (le pourcentage des patients ayant une réponse complète, soit un état « on », durant au moins 30 minutes, obtenue 30 minutes après l'administration du médicament à la 12<sup>e</sup> semaine). Ainsi, on ne peut prétendre à une signification statistique pour aucun des critères suivants dans le plan d'analyse hiérarchique, entre autres les critères les plus importants pour les patients comme la qualité de vie liée à la santé (QVLS).
  - Certains des résultats cliniques importants pour les patients ne sont pas étudiés dans cet essai, comme les changements sur le plan de la cognition et de l'humeur.
  - L'essai porte sur 12 semaines de traitement dans le contexte d'une maladie chronique de nature progressive. Il faut des données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme.
- Les patients recevant l'APO SL sont plus susceptibles que ceux recevant le placebo d'abandonner l'étude en raison d'événements indésirables (27,8 % contre 7,3 %) pendant la phase d'entretien. En ce qui concerne les effets néfastes d'intérêt, les patients recevant l'APO SL sont plus nombreux que ceux recevant le placebo à faire état de troubles gastro-intestinaux, de réactions au point d'application (p. ex. stomatite, ulcères buccaux, irritation buccale), d'allergies ou de sensibilité, d'accès de sommeil diurnes, de chutes et de blessures ainsi que d'hypotension.
- Les agonistes dopaminergiques sont associés à l'apparition de troubles du contrôle des impulsions, comme le jeu pathologique. Les comportements impulsifs figurent au protocole d'examen de l'ACMTS à titre d'effet néfaste notable, et les experts cliniques les qualifient d'effets néfastes pertinents. L'essai CTH-300 ne fait pas mention de l'apparition de ce type de comportements.
- Bien que la réduction du score MDS-UPDRS-III soit importante et illustre une atténuation du trouble aigu, elle n'indique qu'un soulagement symptomatique à court terme. La variation de ce score peut être vue comme un indicateur de substitution de résultats à long terme, comme le maintien de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne, l'allègement de la tâche des aidants ou l'évitement des soins en établissement. Il serait utile d'obtenir des données établissant une corrélation entre la variation du score MDS-UPDRS-III et ces paramètres fonctionnels pour évaluer la validité de l'échelle MDS-UPDRS-III en tant qu'indicateur de substitution.
- Le modèle économique présenté par le promoteur comporte plusieurs lacunes qui limitent la capacité de l'ACMTS à réaliser de nouvelles analyses. Mentionnons le fait que le modèle utilise un horizon temporel court, qu'il ne tient pas compte d'éventuels traitements d'appoint ou traitements ultérieurs, et n'aborde pas la diminution de l'effet du traitement ou l'évolution naturelle de la maladie de Parkinson.
- Selon un expert clinique, le traitement par l'APO SL ne devrait pas être amorcé ou poursuivi en cas de survenue d'une démence dans le cadre de la maladie de Parkinson.

## Contexte

Santé Canada a autorisé l'usage de l'APO SL dans le traitement ponctuel et intermittent des périodes « off » chez le patient atteint de la maladie de Parkinson. L'apomorphine est un agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot. On ignore le mécanisme d'action exact de ce médicament dans le traitement des épisodes « off » de la maladie de Parkinson, mais il pourrait s'agir d'une stimulation des récepteurs postsynaptiques de type D<sub>2</sub> au sein du noyau caudé et du putamen, dans le cerveau. L'APO SL est offert sous forme de films solubles contenant 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg ou 30 mg d'apomorphine. L'ajustement de la dose débute par un film

unique de 10 mg durant une période « off ». Si le patient tolère la dose, mais que la réponse est inadéquate, il reçoit son médicament habituel, puis passe à une dose d'APO SL supérieure à la période « off » suivante (habituellement dans les trois jours). L'ajustement se poursuit de façon semblable par tranche de 5 mg jusqu'à l'obtention d'une dose efficace et tolérable (maximum 30 mg). Les doses doivent être séparées d'au moins deux heures, et un patient ne doit pas recevoir plus de cinq films par jour. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 90 mg.

## Historique de l'examen du médicament

L'APO SL a d'abord été présenté à l'ACMTS en février 2019 avant l'obtention de l'avis de conformité. L'indication proposée était le traitement ponctuel et intermittent de l'hypomobilité, soit les périodes « off » de la maladie de Parkinson, notamment l'épuisement de l'effet thérapeutique en fin de dose (y compris les épisodes « off » matinaux), les périodes « on » partielles, retardées ou absentes, et les périodes « off » imprévisibles. [REDACTED]. Ainsi, le promoteur a retiré sa demande du processus du PCEM, et le CCEM n'a pas examiné le médicament. En juin 2020, le promoteur a présenté une nouvelle demande d'examen après l'obtention de l'avis de conformité de Santé Canada le 12 juin 2020. L'indication approuvée est le traitement ponctuel et intermittent des périodes « off » chez le patient atteint de la maladie de Parkinson. Le critère de remboursement demandé par le promoteur concorde avec l'indication autorisée par Santé Canada.

## Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique portant sur un essai clinique randomisé (ECR) évaluant l'APO SL, une comparaison indirecte présentée par le promoteur et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également pris en compte les commentaires d'un expert clinique dans le traitement de la maladie de Parkinson et les observations de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats et des aspects importants pour les patients.

## Résumé des observations de patients

Cinq groupes de défense des intérêts des patients ont présenté des observations dans le cadre de cet examen, soit la Fondation Michael J. Fox, la Parkinson Association of Alberta, Parkinson Canada, la Parkinson Society British Columbia et Parkinson Québec. Les points de vue des patients sont tirés d'enquêtes, d'entrevues téléphoniques ainsi que d'un guide publié par un groupe. Voici le résumé des principales observations recueillies :

- La maladie de Parkinson est une affection hétérogène comprenant un grand nombre de symptômes moteurs et non moteurs que subissent tous les patients à différents degrés, allant de léger à grave. Au stade précoce, les symptômes peuvent altérer la capacité à travailler, à participer à des activités sociales, à faire de l'exercice, à manger, à dormir, à accomplir les activités de la vie quotidienne ou à participer à des loisirs. Aux stades intermédiaire et avancé, on déplore souvent des difficultés d'élocution, une hypophonie, des problèmes de déglutition, l'hypersalivation, une mauvaise vidange gastrique, une posture voutée, une instabilité posturale, une rigidité du cou et du tronc, des fluctuations motrices et une dyskinésie pouvant occasionner de graves problèmes de déambulation, d'instabilité, de démarche trainante, de festination et de blocage à la marche (*freezing*). Certains patients souffrent un jour de psychose ou de démence. Près de la moitié des répondants estiment que la maladie mine leurs relations familiales et sociales, et la vaste majorité fait état d'une diminution de la qualité de vie.
- Le traitement le plus répandu et le plus efficace contre la maladie de Parkinson aux stades intermédiaire et avancé est la lévodopa. Cependant, ce médicament est associé à un risque accru d'effets secondaires à long terme et de complications d'ordre moteur. À mesure que la maladie de Parkinson progresse, l'efficacité clinique de la lévodopa peut diminuer : certaines doses ne font pas effet, l'effet disparaît avant la dose suivante prévue, ou le médicament cesse soudainement d'être efficace. S'ensuit un état « off », associé à un degré beaucoup plus élevé d'incapacité et à une plus grande perte d'assurance que l'état « on ».
- Les patients qui connaissent des épisodes « off » jugent important de disposer de médicaments pouvant leur offrir un soulagement durant ces périodes problématiques et débilitantes de la journée. Il n'est pas toujours possible ou efficace de modifier la dose ou la fréquence d'administration de la lévodopa durant ces épisodes. Les patients veulent de nouveaux médicaments à action rapide, de préférence d'administration orale, qui seraient disponibles sur demande et s'accompagneraient d'effets secondaires tolérables.

## Essais cliniques

La revue systématique porte sur un ECR à double insu mené contre placebo auprès de personnes atteintes de la maladie de Parkinson (l'essai CTH-300; N = 109).

Il s'agit d'un essai multicentrique de phase III évaluant l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'APO SL et du placebo sur 12 semaines. Étaient admissibles les patients adultes atteints de maladie de Parkinson idiopathique, présentant une réponse d'importance clinique à la lévodopa et connaissant au moins un épisode « off » par jour. L'essai comprend deux phases. La première, une phase d'ajustement de la dose en mode ouvert, vise à trouver une dose d'apomorphine à laquelle le patient obtient une réponse complète (passage à l'état « on ») dans les 45 minutes (on commence à une dose de 10 mg, puis on augmente la dose par tranches de 5 mg, jusqu'à concurrence de 35 mg). La dose en question, le cas échéant, est ensuite utilisée dans la deuxième phase, une phase d'entretien à double insu. Les patients qui en arrivent à une dose de 35 mg à leur dernière visite d'ajustement et n'obtiennent pas de réponse complète dans les 45 minutes sont exclus de l'étude. Ceux pour qui on trouve une dose ajustée entament ensuite la phase d'entretien; ils sont répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un recevant l'APO SL (n = 54) et l'autre recevant le placebo (n = 55) durant 12 semaines. Le nombre moyen de doses quotidiennes est de 2,2 dans le groupe de l'APO SL et de 2,5 dans le groupe du placebo. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité est le changement moyen entre le score MDS-UPDRS III avant l'administration de la dose et le score 30 minutes après à la 12<sup>e</sup> semaine de la phase d'entretien. Parmi les autres critères d'évaluation de l'efficacité de l'essai CTH-300, mentionnons la fréquence des réponses complètes après 30 minutes, l'évolution des symptômes de la maladie de Parkinson et la QVLS. Le profil d'innocuité de l'APO SL est également étudié.

Un plan d'analyse statistique hiérarchique est utilisé pour les critères d'évaluation principal et secondaires de l'efficacité afin de tenir compte du risque d'erreur de type I par famille. L'analyse porte sur un total de 10 critères d'évaluation de l'efficacité. La signification statistique n'est pas atteinte pour le troisième critère d'évaluation secondaire du plan d'analyse hiérarchique (c.-à-d. le pourcentage des patients ayant une réponse complète, soit un état « on » durant au moins 30 minutes, obtenu 30 minutes après l'administration du médicament, à la 12<sup>e</sup> semaine). Ainsi, on ne peut prétendre à une signification statistique pour aucun des critères suivants. Autre lacune majeure : la quantité importante de données manquantes, en particulier sur le groupe recevant l'APO SL (37 %). L'analyse de sensibilité sur la façon de traiter les données manquantes appuie les résultats de l'analyse primaire. Enfin, on déplore un manque de données probantes comparatives directes sur l'efficacité et l'innocuité de l'APO SL et d'autres traitements chez la population à l'étude.

Plusieurs analyses par sous-groupes prédéfinies selon différentes caractéristiques de départ sont réalisées afin d'en évaluer la cohérence avec l'analyse primaire; cependant, aucun des sous-groupes ne constitue une variable de stratification à la répartition aléatoire.

## Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation à priori dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité se penche sur le changement de la mobilité, l'évaluation des états « on » et « off », la réduction des symptômes, la QVLS, la satisfaction des patients, le délai de réponse et l'innocuité.

- La mobilité ou l'hypomobilité sont mesurées par la variation entre le score MDS-UPDRS III avant l'administration de la dose et le score 30 minutes après, à la 12<sup>e</sup> semaine. Il s'agit du critère d'évaluation principal de l'essai CTH-300. L'échelle MDS-UPDRS est un outil en quatre parties très répandu utilisé pour mesurer la gravité et la progression de la maladie ainsi que la réponse au traitement chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. La partie III de cet outil (examen moteur) compte 18 items, chacun évalué sur une échelle de 0 à 4, pour un score total entre 0 (aucune incapacité) et 56 (incapacité extrême). Des différences minimales d'importance clinique ont été établies chez une population de patients atteints de la maladie de Parkinson, tous degrés de gravité confondus : -3,25 points pour une amélioration, et 4,63 points pour une détérioration.
- Les états « on » et « off » sont évalués selon le pourcentage de patients ayant une réponse complète (passage à l'état « on ») dans les 30 minutes suivant l'administration du médicament à la 12<sup>e</sup> semaine, et le pourcentage de patients ayant une réponse complète durant 30 minutes dans les 30 minutes suivant l'administration à la 12<sup>e</sup> semaine. Il s'agissait de critères d'évaluation secondaires de l'efficacité de l'essai CTH-300.
- La réduction des symptômes est mesurée à l'échelle de somnolence d'Epworth (ESE), un outil évaluant la somnolence diurne, ou la tendance à s'endormir de jour, du patient dans huit situations. La somme des réponses aux huit items donne un score de 0

à 24, un score élevé reflétant une somnolence importante dans la vie quotidienne. L'évolution du score à l'ESE du début de l'étude à la 12<sup>e</sup> semaine est un critère d'évaluation secondaire de l'efficacité de l'essai CTH-300.

- La QVLS est mesurée à l'aide du questionnaire PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire-39 items) et du questionnaire EQ-5D (EuroQol à cinq dimensions). Le premier est un outil autoadministré de mesure de la QVLS spécifique à la maladie de Parkinson largement utilisé et validé comptant 39 items rendant compte de huit domaines de la santé. La moyenne des huit domaines donne un indice global allant de 0 à 100, un score élevé reflétant une mauvaise qualité de vie. Le second, le questionnaire EQ-5D, sert à évaluer le bien-être général du patient. Les résultats selon ces deux questionnaires sont des critères d'évaluation secondaires de l'efficacité de l'essai CTH-300.
- La satisfaction des patients est mesurée à l'aide de l'échelle PGI-I (Patient Global Impression of Improvement), un instrument servant à évaluer la réponse au traitement selon le patient. Les réponses vont de 1 = « très grande amélioration » à 7 = « très grande détérioration ». Le pourcentage de patients rapportant une amélioration (très grande, grande ou petite) à la 12<sup>e</sup> semaine est un critère d'évaluation secondaire de l'efficacité de l'essai CTH-300.
- Le délai de réponse désigne l'intervalle de temps entre l'administration du médicament et l'observation d'un effet. À chaque visite, les patients étaient interrogés sur leur état (« on » ou « off ») à différents moments après l'administration de leur dose. Ils devaient indiquer le moment où le médicament a commencé à faire effet, le cas échéant. Ce résultat est un critère d'évaluation secondaire de l'efficacité de l'essai CTH-300.

## Efficacité

À la 12<sup>e</sup> semaine, la variation moyenne entre le score MDS-UPDRS III mesuré avant l'administration du médicament et le score 30 minutes après (critère d'évaluation principal) montre une diminution statistiquement plus importante dans le groupe de l'APO SL (-11,1 points; écart type [ÉT] = 1,46) que dans le groupe du placebo (-3,5 points; ÉT = 1,29), et la différence entre les moyennes des moindres carrés (APO SL moins placebo) est de -7,6 points (IC à 95 % de -11,5 à -3,7; P = 0,0002). L'expert clinique estime qu'il s'agit d'une différence d'importance clinique. Rappelons que dans l'outil MDS-UPDRS, un score plus faible indique une incapacité moindre et une meilleure mobilité qu'un score élevé.

D'autres critères d'évaluation ont été mesurés dans des analyses secondaires, notamment le pourcentage de patients ayant une réponse complète (état « on ») dans les 30 minutes suivant l'administration du médicament à la 12<sup>e</sup> semaine, le changement moyen entre le début de l'étude et la 12<sup>e</sup> semaine pour ce qui est des scores aux outils PDQ-39 et PGI-I, et le délai d'action. Le pourcentage de patients estimant avoir une réponse complète (état « on ») dans les 30 minutes suivant l'administration de la dose à la 12<sup>e</sup> semaine est le principal critère d'évaluation secondaire de l'essai CTH-300. On note une différence statistiquement significative en faveur de l'apomorphine pour ce qui est du pourcentage de patients obtenant une réponse complète (état « on ») dans les 30 minutes suivant l'administration du médicament à la 12<sup>e</sup> semaine (taux de réponse prévu : 35 % pour l'APO SL contre 16 % pour le placebo; rapport de cotes ajusté = 2,81; IC à 95 % de 1,04 à 7,64; P = 0,0426). Le pourcentage de patients obtenant une réponse complète durant au moins 30 minutes à la 12<sup>e</sup> semaine est de 22 % dans le groupe de l'apomorphine et de 15 % dans le groupe du placebo; cependant, aucune différence statistiquement significative n'est détectée pour ce critère d'évaluation (rapport de cotes ajusté = 2,80; IC à 95 % de 1,00 à 7,84; P = 0,0501). La différence entre les groupes pour ce qui est du changement à l'indice sommaire du PDQ-39 entre le début de l'étude et la 12<sup>e</sup> semaine n'est pas statistiquement significative (APO SL = 0,31; placebo = -1,67; différence moyenne = 1,98; IC à 95 % de -2,16 à 6,12; P = 0,34). Les patients recevant l'apomorphine (37 %) sont plus susceptibles de rapporter une amélioration que ceux recevant le placebo (20 %) à la 12<sup>e</sup> semaine selon l'outil PGI-I. Le délai d'action médian du médicament à la 12<sup>e</sup> semaine est de 21 minutes pour l'APO SL, alors qu'il est impossible à estimer pour le placebo.

L'évolution des problèmes de somnolence mesurés à l'outil ESE est semblable entre les deux groupes. À la 12<sup>e</sup> semaine, le changement au score sommaire est de 0,5 dans le groupe de l'apomorphine et de -0,6 dans celui du placebo. En ce qui concerne l'indice de l'état de santé au questionnaire EQ-5D, le changement est respectivement de -0,03 et de 0. Soulignons que les changements aux scores ESE et EQ-5D-5L n'ont pas été ajustés pour tenir compte des comparaisons multiples.

## Effets néfastes (innocuité)

Dans l'essai CTH-300, au cours de la phase d'ajustement de la dose, la fréquence des effets indésirables (EI) est de 58,2 %. Pendant la phase d'entretien menée en double insu, les EI sont plus fréquents dans le groupe recevant l'APO SL (88,9 %) que dans le groupe recevant le placebo (45,5 %). La majorité des EI sont d'intensité légère ou modérée. Les EI les plus courants signalés avec l'APO SL sont les troubles gastro-intestinaux (31,9 % durant la phase d'ajustement de la dose; APO SL = 53,7 % et placebo = 10,9 % durant la phase d'entretien). Viennent ensuite les troubles neurologiques (26,2 % durant la phase d'ajustement de la dose; APO SL = 31,5 % et placebo = 7,3 % durant la phase d'entretien), les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (APO SL = 22,2 % et placebo = 1,8 % durant la phase d'entretien), les troubles généraux et les affections au point d'administration (APO SL = 18,5 % et placebo = 7,3 % durant la phase d'entretien), et les troubles mentaux (APO SL = 14,8 % et placebo = 3,6 % durant la phase d'entretien).

Des cas isolés d'EI graves ont été signalés, un durant la phase d'ajustement de la dose et trois durant la phase d'entretien (2 [3,7 %] avec l'APO SL et 1 [1,8 %] avec le placebo).

Les patients recevant l'APO SL sont plus susceptibles d'abandonner le traitement en raison d'EI (APO SL = 27,8 % et placebo = 7,3 %) pendant la phase d'entretien. Une personne a subi un arrêt cardiaque et est décédée alors qu'elle recevait un traitement par l'APO SL à 15 mg au cours de la phase d'entretien. Le chercheur estime que le décès est possiblement lié au traitement.

En ce qui concerne les effets néfastes d'intérêt, on note que les troubles gastro-intestinaux, les réactions au point d'application (p. ex. stomatite, ulcères buccaux, irritation buccale), les allergies ou la sensibilité, les accès soudains de sommeil diurnes, les chutes et les blessures, et l'hypertension sont tous plus fréquents chez les patients recevant l'apomorphine que chez ceux recevant le placebo.

## Comparaison de traitements indirecte

Une comparaison de traitements indirecte est présentée par le promoteur, soit une revue systématique suivie d'une métaanalyse en réseau (MR) comparant l'efficacité et l'innocuité cliniques de l'APO SL à celles de l'APO SC. Les études retenues dans la revue portent sur des patients d'âge adulte (18 ans ou plus) atteints de la maladie de Parkinson connaissant des périodes « off ». La principale comparaison de la revue et de la MR associée porte sur les formes sublinguale et sous-cutanée de l'apomorphine. Le seul autre comparateur admis dans la revue systématique était un placebo. Les conclusions concernant l'efficacité clinique reposent principalement sur les différences moyennes dans les mesures d'hypomobilité chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, notamment les scores moteurs MDS-UPDRS et UPDRS. La MR suit une approche bayésienne et utilise des modèles à effets fixes et à effets aléatoires.

Huit ECR satisfont les critères d'inclusion de la MR. En ce qui concerne le critère d'évaluation principal, soit les différences dans les scores moteurs UPDRS et MDS-UPDRS de 20 à 30 minutes après l'administration du médicament, l'analyse révèle une diminution plus importante chez les patients recevant l'APO SC que chez ceux recevant l'APO SL, ces derniers connaissant une diminution moyenne de 12,40 points (intervalle de crédibilité [ICr] à 95 % de 7,63 à 17,17). Pour ce qui est de l'analyse 60 minutes après l'administration du médicament, aucun des traitements ne semble supérieur (différence moyenne = -0,52; ICr à 95 % de -8,01 à 6,98). Après 90 minutes, on estime une différence moyenne statistiquement significative favorisant l'APO SL (différence moyenne = -8,21; ICr à 95 % de -15,02 à -1,38).

Les taux d'EI vont de 32,5 % à 88,9 % chez les patients recevant l'APO SL, et de 70 % à 85 % chez ceux recevant l'APO SC. Les auteurs concluent toutefois qu'on ne peut véritablement comparer les résultats d'innocuité des deux formules, principalement en raison de l'hétérogénéité des études.

La CTI comporte certaines limites, notamment un réseau clairsemé et des différences interétudes en ce qui concerne la méthodologie et les caractéristiques des patients. Aucune des comparaisons ne génère des données probantes assez solides pour tirer des conclusions sur l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'APO SL et de l'APO SC.

## Cout et rapport cout/efficacité

L'APO SL (Kynmobi) est offert en films solubles de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg et 30 mg, au prix indiqué de 8,60 \$ le film. La dose recommandée est de 10 mg à 30 mg jusqu'à concurrence de cinq doses ou de 90 mg par jour. Le cout d'acquisition annuel de l'APO SL est de 6 278 \$ par patient (à une posologie moyenne présumée de deux films par jour, conformément à la monographie), et le cout maximal serait de 15 695 \$ par patient.

Le promoteur présente une analyse cout/utilité reposant sur un modèle de Markov qui compare l'APO SL à l'APO SC (Movapo) en appoint aux soins usuels (traitement oral) dans le traitement ponctuel et intermittent des épisodes « off » chez l'adulte atteint de la maladie de Parkinson. Le modèle économique du promoteur comprend cinq états de santé : quatre états définis par le temps d'éveil passé dans un état « off » (de 0 à 25 %, de 26 à 50 %, etc.), et l'état de décès. Les patients arrivent dans le modèle dans l'un des quatre états reflétant le temps passé dans un état « off » d'après la distribution initiale du temps moyen passé dans un état « off » au début de l'étude, avant le traitement. Les patients recevant l'APO SC et l'APO SL passent vers un état moins grave après un cycle de six mois; ensuite, ils ne peuvent passer que vers des états plus graves (augmentation du temps passé dans un état « off ») ou à l'état de décès. L'évolution du temps quotidien passé dans un état « off » avec l'APO SL est inspirée de l'essai CTH-300, et l'évolution avec l'APO SC repose sur la CTI commandée par le promoteur. L'analyse du promoteur adopte la perspective d'un système public de soins de santé au Canada sur un horizon temporel de cinq ans.

Voici les principales limites relevées par l'ACMTS :

- L'effet comparatif de l'APO SL et de l'APO SC est incertain, vu les limites touchant les essais cliniques et la CTI présentée par le promoteur relevées dans l'examen clinique de l'ACMTS.
- Le promoteur tient compte de la progression des épisodes « off » des patients dans le modèle économique, mais ne tient pas compte de l'évolution naturelle de la maladie selon le stade à l'échelle de Hoehn et Yahr. Le modèle présume donc qu'il n'y aurait pas de progression durant l'horizon temporel.
- Il existe de l'incertitude quant à l'effet thérapeutique à long terme de l'APO SL, étant donné que les traitements de la maladie de Parkinson ont tendance à perdre de l'efficacité à mesure que la maladie progresse. Le promoteur ne s'est pas penché sur l'incidence de la diminution de l'effet thérapeutique.
- L'horizon temporel de cinq ans est trop court, puisque la maladie de Parkinson est une affection progressive et qu'il est possible que d'autres interventions soient nécessaires à mesure qu'elle progresse. De plus, le modèle ne prend pas en compte les éventuels traitements ultérieurs, et le moment et l'incidence de ces traitements sont incertains, ce qui exacerbe l'incertitude du rapport cout/efficacité de l'APO SL.

L'analyse de référence de l'ACMTS reflète les changements suivants : on présume que l'efficacité de l'APO SL et de l'APO SC est la même pour ce qui est de la réduction du nombre d'heures passées dans un état « off » et que les deux formules sont associées au même nombre d'évènements indésirables (innocuité).

D'après la nouvelle analyse de l'ACMTS, si l'on présume que l'APO SL et l'APO SC ont une efficacité semblable, la première formule est la plus économique des deux (économies de 3 695 \$) sur cinq ans au prix indiqué. Dans son examen de l'APO SC, l'ACMTS concluait qu'une réduction de 65 % du prix serait nécessaire pour que le rapport cout/efficacité différentiel passe sous le seuil des 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité gagnée. Si les régimes d'assurance médicaments participants arrivent à négocier cette réduction de prix, une réduction du prix de 60 % serait nécessaire pour que l'APO SL soit considéré comme rentable. En revanche, si l'APO SC ne représente pas le traitement actuel des épisodes « off » et que les soins usuels (traitement oral) sont utilisés, l'APO SL ne serait pas considéré comme rentable au prix indiqué.

## Réunion du 21 octobre 2020 (premier examen)

### Membres du CCEM

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

### Absences

Aucune.

### Conflits d'intérêts

Aucun.

## Réunion du 17 février 2021 (reconsidération)

### Membres du CCEM

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

### Absences

Aucune.

### Conflits d'intérêts

Aucun.