



Recommandation en vue du remboursement
de l'ACMTS

Foslévodopa/ foscarbidopa (Vyalev)

Indication : Dans le traitement des fluctuations motrices chez les patients atteints de la maladie de Parkinson répondant à la lévodopa, mais qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices graves et invalidantes, de même que des hyperkinésies ou des dyskinésies, malgré un traitement optimisé par des combinaisons d'antiparkinsoniens disponibles.

Promoteur : AbbVie

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Vyalev?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Vyalev dans le traitement des fluctuations motrices chez les patients atteints de la maladie de Parkinson répondant à la lévodopa, mais qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices graves et invalidantes, de même que des hyperkinésies ou des dyskinésies, malgré un traitement optimisé par des combinaisons d'antiparkinsoniens disponibles, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Vyalev ne doit être remboursé dans le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé que chez les patients dont les symptômes moteurs changent de façon imprévisible et dont les capacités à réaliser les activités quotidiennes sont très limitées alors qu'ils reçoivent un traitement oral optimisé. Les patients doivent avoir déjà connu une atténuation de leurs symptômes lors d'un traitement par la lévodopa et ils ne doivent pas être atteints de psychose ou de démence graves. Les patients ou les aidants doivent être en mesure de savoir utiliser correctement le système de perfusion.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

Vyalev ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un neurologue spécialisé dans la prise en charge de troubles moteurs ou expert de la prise en charge de la maladie de Parkinson à un stade avancé. Son coût ne doit pas dépasser celui des autres traitements remboursés dans la prise en charge de la maladie de Parkinson. Vyalev pourrait amener davantage de patients à chercher un traitement, ce qui accentue l'incertitude entourant l'impact budgétaire, un facteur dont il faudra tenir compte.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Selon les données probantes tirées d'un essai clinique, Vyalev atténue chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé les symptômes moteurs imprévisibles qui n'étaient pas maîtrisés par un traitement administré par voie orale.
- Le traitement par Vyalev pourrait combler des besoins importants aux yeux des patients, notamment la réduction des fluctuations motrices et du besoin de prendre des comprimés, de même que l'accès à une option de traitement non chirurgical.



Résumé

- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Vyalev ne représenterait peut-être pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public; une réduction de son prix pourrait être nécessaire.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Vyalev ne devrait entraîner aucun coût supplémentaire aux régimes d'assurance médicaments publics sur les trois prochaines années. Cependant, il se pourrait que Vyalev entraîne une augmentation du budget des régimes d'assurance médicaments publics : si ce médicament devient accessible, des patients jusque-là non traités pourraient chercher à obtenir un traitement par Vyalev ou dans le cas où Vyalev en viendrait à remplacer la stimulation cérébrale profonde.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la maladie de Parkinson à un stade avancé?

Dans la maladie de Parkinson, les cellules cérébrales qui règlent les mouvements sont détruites ou meurent, ce qui entraîne des symptômes comme le tremblement, la raideur, la lenteur des mouvements et des problèmes d'équilibre et de coordination. À un stade avancé, les symptômes de la maladie de Parkinson s'aggravent et sont difficiles à maîtriser. On estime que la maladie de Parkinson touche plus de 100 000 personnes au Canada, dont 10 % à 20 % sont atteintes à un stade avancé.

Besoins non comblés en contexte de maladie de Parkinson à un stade avancé

Les traitements actuels de la maladie de Parkinson à un stade avancé (p. ex. stimulation cérébrale profonde et gel intestinal de lévodopa/carbidopa), offerts principalement dans les grands centres urbains, pourraient être difficiles d'accès pour certains patients. Ces traitements peuvent entraîner des complications peropératoires et ne conviennent pas à certains patients en raison de leurs effets secondaires et d'autres facteurs qui les rendraient nocifs.

Combien coûte Vyalev?

Le coût annuel attendu du traitement par Vyalev est de 62 023 \$ par patient, si l'on suppose que chaque patient prendra environ un flacon par jour.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser l'association foslévodopa/foscarbidopa dans le traitement des fluctuations motrices chez les patients atteints de la maladie de Parkinson répondant à la lévodopa, mais qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices graves et invalidantes, de même que des hyperkinésies ou des dyskinésies, malgré un traitement optimisé par des combinaisons d'antiparkinsoniens disponibles, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Un essai clinique randomisé de phase III, mené à double insu contre double placebo (essai M15-736) montre que le traitement par l'association foslévodopa/foscarbidopa est associé à des améliorations statistiquement significatives et d'importance clinique dans le changement, entre les valeurs de départ et à la 12^e semaine, de la durée quotidienne moyenne normalisée des périodes « ON » sans dyskinésie incommode et de la durée quotidienne moyenne normalisée des périodes « OFF », comparativement au traitement par l'association lévodopa/carbidopa (LD-CD) par voie orale de la maladie de Parkinson à un stade avancé répondant à la lévodopa, chez les patients qui n'ont pas obtenu une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices par le traitement oral. La différence moyenne, entre le début de l'étude et la 12^e semaine, de la durée quotidienne moyenne normalisée des périodes « ON » sans dyskinésie incommode est de 1,75 heure (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,46 heure à 3,05 heures; $P = 0,0083$), et la différence moyenne, entre le début de l'étude et la 12^e semaine, de la durée quotidienne moyenne normalisée des périodes « OFF » est de -1,79 heure (IC à 95 % de -3,03 heures à -0,54 heure; $P = 0,0054$).

Les patients souhaitent avoir à leur disposition des options thérapeutiques qui permettent d'éliminer les fluctuations motrices, n'augmentent pas la dyskinésie au fil du temps, traitent les problèmes cognitifs, réduisent le fardeau de la prise de comprimés et diminuent les interruptions du sommeil. Le CCEM conclut que l'association foslévodopa/foscarbidopa répond à certains de ces besoins, puisqu'il aide à maîtriser les fluctuations motrices et à réduire la prise de comprimés. Les groupes de défense des intérêts des patients indiquent une réticence aux interventions chirurgicales dans le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé; la stimulation cérébrale profonde (SCP) et le gel intestinal de lévodopa/carbidopa (GILC) sont deux interventions de c type. De plus, certains patients se tourneraient vers l'administration sous-cutanée, qui est le mode d'administration de l'association foslévodopa/foscarbidopa.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le produit à l'étude et aux prix accessibles au public pour le GILC, le coût de l'association foslévodopa/foscarbidopa est équivalent à celui du GILC, si l'on tient compte uniquement des coûts des médicaments. Toutefois, comme le promoteur n'a pas présenté d'évaluation économique comparant l'association foslévodopa/foscarbidopa à d'autres comparateurs pertinents, il est incertain qu'une réduction du prix pourrait être nécessaire et, si c'est le cas, on n'en connaît pas l'ampleur,

pour faire passer le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de l'association foslévodopa/foscarbidopa sous la barre des 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le patient est atteint de la maladie de Parkinson à un stade avancé répondant à la lévodopa et tous les critères suivants sont remplis :</p> <p>1.1. pas de maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices graves et invalidantes et hyperkinésie ou dyskinésie, malgré un traitement optimisé par des combinaisons d'antiparkinsoniens disponibles, notamment les plus hautes doses tolérées de lévodopa en combinaison avec la carbidopa, un inhibiteur de COMT, un agoniste dopaminergique, un inhibiteur de MAO-B et l'amantadine, s'il n'y a pas de contraindication;</p> <p>1.2. incapacité grave associée à au moins 25 % de la journée d'éveil dans l'état « OFF » ou dyskinésie incommode en continu induite par la lévodopa, malgré la prise de lévodopa au moins 5 fois par jour;</p> <p>1.3. essai suffisant des doses maximales tolérées de lévodopa, après une réponse clinique confirmée;</p> <p>1.4. pas de psychose ou de démence graves;</p> <p>1.5. capacité du patient ou de l'aidant à savoir utiliser correctement le système de perfusion.</p>	<p>L'essai M15-736 montre que l'association foslévodopa/foscarbidopa procure un bénéfice clinique chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé répondant à la lévodopa qui prennent en tout chaque jour l'équivalent d'au moins 400 mg de lévodopa, mais qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices et des symptômes moteurs par leur traitement au début de l'essai, et qui ont des capacités cognitives normales (minixamen de l'état mental ≥ 24).</p>	—
Renouveau		
<p>2. L'admissibilité au remboursement de l'association foslévodopa/foscarbidopa est fondée sur les critères utilisés par chaque régime d'assurance médicaments public pour le remboursement du gel intestinal de lévodopa/carbidopa (GILC) dans le</p>	<p>Nous n'avons pas trouvé de données probantes indiquant qu'une réponse au traitement par l'association foslévodopa/foscarbidopa serait évaluée différemment que la réponse au GILC.</p>	<p>Le traitement devrait continuer d'avoir un effet bénéfique, dans l'optique du renouvellement du remboursement de l'association foslévodopa/foscarbidopa. On s'attend à ce que les cliniciens continuent de surveiller l'état de leurs patients et cessent</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé.		le traitement par l'association foslévodopa/foscarbidopa si le patient n'en tire plus d'effet bénéfique.
Prescription		
3. L'association foslévodopa/foscarbidopa n'est remboursée que si elle est prescrite par un neurologue surspécialiste de la prise en charge de troubles moteurs ou expert de la prise en charge de la maladie de Parkinson à un stade avancé.	Cette condition vise à ce que le traitement ne soit prescrit qu'aux patients chez qui il est approprié et à ce que la prise en charge soit optimale.	—
Prix		
4. Une réduction du prix.	Comme le promoteur n'a pas présenté d'analyse cout/efficacité de l'association foslévodopa/foscarbidopa comparativement à tous les comparateurs pertinents, on ne connaît pas le rapport cout/efficacité de l'association foslévodopa/foscarbidopa chez les patients dont la maladie de Parkinson n'est pas maîtrisée de façon satisfaisante par des traitements optimisés. Une réduction de prix pourrait être nécessaire, mais son ampleur demeure incertaine.	—
Faisabilité de l'adoption		
5. La faisabilité de l'adoption de l'association foslévodopa/foscarbidopa est examinée.	Il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption. L'offre de l'association foslévodopa/foscarbidopa pourrait amener davantage de patients qui n'ont pas déjà reçu de traitement à chercher à accéder à l'association foslévodopa/foscarbidopa, qui pourrait ravir des parts de marché de la SCP. On s'attend à ce que l'impact budgétaire augmente, mais l'ampleur de sa croissance demeure incertaine.	Le promoteur souligne dans sa demande qu'il fournira la pompe à perfusion et ses accessoires servant à administrer l'association foslévodopa/foscarbidopa, et ce, sans couts supplémentaires pour les régimes d'assurance médicaments publics.

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; COMT = catéchol-O-méthyl-transférase; GILC = gel intestinal de lévodopa/carbidopa; MAO-B = monoamine oxydase B; SCP = stimulation cérébrale profonde

Points de discussion

- Les patients souhaitent avoir à leur disposition des options thérapeutiques qui n'augmentent pas la dyskinésie au fil du temps, traitent les problèmes cognitifs et mettent fin aux interruptions du sommeil. Selon l'essai M15-736, l'association foslévodopa/foscarbidopa pourrait atténuer les symptômes touchant le sommeil par rapport au traitement par l'association LD-CD par voie orale,

bien que les résultats soient empreints d'incertitude en raison de leur analyse après l'échec d'un critère d'évaluation précédent dans l'analyse statistique hiérarchique. Aucune conclusion ne peut être tirée au sujet des effets relatifs sur les capacités cognitives de l'association foslévodopa/foscarbidopa par rapport au traitement par l'association LD-CD par voie orale, car les capacités cognitives ne constituent pas un critère d'évaluation de l'efficacité de l'essai M15-736. En outre, les résultats de l'essai M15-741, un essai de phase III à un seul groupe de traitement, par l'association foslévodopa/foscarbidopa donnent à penser que l'association foslévodopa/foscarbidopa pourrait maintenir l'état « ON » sans dyskinésie incommode durant 52 semaines. Cependant, en raison du devis ouvert de l'étude et en l'absence de comparateur ou d'analyse statistique, il n'est pas possible de tirer la conclusion que l'association foslévodopa/foscarbidopa préviendrait de façon durable une augmentation de la dyskinésie.

- Le CCEM se penche sur les données probantes d'une comparaison de traitements indirecte provenant d'une métaanalyse en réseau (MR) présentée par le promoteur. Cette MR évalue l'efficacité comparative de l'association foslévodopa/foscarbidopa par rapport au GILC dans le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé. L'étude montre que l'association foslévodopa/foscarbidopa est associée à une atténuation des symptômes touchant le sommeil et qu'il n'y a pas de différence dans les périodes « ON » sans dyskinésie incommode ou dans les périodes « OFF », comparativement au GILC. Toutefois, les effets thérapeutiques estimés sont incertains en raison des limites de la MR, notamment un réseau linéaire épars et l'hétérogénéité des plans d'études et des populations. Par conséquent, il n'est pas possible de déterminer l'efficacité relative de l'association foslévodopa/foscarbidopa par rapport au GILC.
- Le profil d'innocuité de l'association foslévodopa/foscarbidopa est en général semblable à celui du traitement par l'association LD-CD par voie orale, excepté pour ce qui est des réactions et des infections au point de perfusion, plus fréquentes pour l'association foslévodopa/foscarbidopa; la plupart d'entre elles ne sont pas graves, mais certaines ont entraîné l'abandon du traitement. De plus, l'association foslévodopa/foscarbidopa est associée à une fréquence plus élevée d'hallucinations ou de psychoses que le traitement par l'association LD-CD par voie orale. Un clinicien expert souligne toutefois que ce risque pourrait être mitigé au moyen d'une sélection rigoureuse des candidats au traitement et d'un schéma posologique prudent.
- Au sujet de la place dans l'arsenal thérapeutique du traitement par l'association foslévodopa/foscarbidopa et de la pertinence de considérer la SCP comme comparateur, le CCEM tient compte de l'avis du clinicien expert, qui dit que la SCP et le GILC sont accessibles aux patients qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante des fluctuations motrices malgré un traitement optimisé, mais il reconnaît qu'il existe un besoin non comblé de traitements pour lesquels moins de spécialistes sont nécessaires à l'administration, et qui ne sont pas associés à des complications chirurgicales. En raison de contraindications et d'effets indésirables, tous les patients ne pourront recevoir un traitement par la SCP ou par le GILC. De plus, l'accès au GILC et à la SCP pourrait se révéler difficile chez les personnes vivant en région rurale ou éloignée, car ces traitements sont offerts essentiellement dans les grands centres urbains. Le clinicien expert indique qu'il est possible que l'amorce et la poursuite

du traitement par l'association foslévodopa/foscarbidopa fassent appel à un nombre réduit de spécialistes, et que son administration améliore l'accès aux traitements de façon générale.

- Selon une hypothèse structurelle de l'analyse d'impact budgétaire présentée, l'association foslévodopa/foscarbidopa ne fera que prendre la place du GILC. Ainsi, le promoteur n'a pas tenté de déterminer le coût de la SCP ou d'autres comparateurs pertinents. L'ACMTS ne peut donc pas se pencher sur cette hypothèse. L'offre de l'association foslévodopa/foscarbidopa pourrait mener à une hausse de l'impact budgétaire, car les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé n'ayant pas déjà cherché de traitement, de même que les patients aptes à recevoir un traitement efficace comme la SCP ou le GILC, pourraient se tourner vers ce traitement nouvellement offert. On s'attend à ce que le remboursement de l'association foslévodopa/foscarbidopa dans le traitement de la maladie de Parkinson chez les patients dont les symptômes ne sont pas suffisamment maîtrisés par des traitements optimisés entraîne l'impact budgétaire à la hausse pour les régimes d'assurance médicaments publics, mais on ne connaît pas l'ampleur de cette hausse.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Heather Neville.

Date de la réunion : Le 26 avril 2023

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun

ISSN : 2563-6596

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 chez un 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. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. 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'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 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 dûment 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 relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à 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.