

ONSTRYV^{MC} – Maladie de Parkinson

Avis transmis à la ministre en janvier 2020

Marque de commerce : Onstryv

Dénomination commune : Safinamide (mésylate de)

Fabricant : Valeo

Forme : Comprimé

Teneurs : 50 mg et 100 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Onstryv^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des signes et symptômes de la maladie de Parkinson, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le safinamide est un inhibiteur hautement sélectif et réversible de la monoamine oxydase de type B (MAO-B). Le mécanisme par lequel il exercerait son effet résulterait de l'augmentation des taux extracellulaires de dopamine (un neurotransmetteur impliqué dans le contrôle du mouvement) dans le striatum et d'une diminution de la libération du glutamate par le biais d'une modulation des canaux sodiques et calciques.

Le safinamide est indiqué « comme traitement d'appoint à un schéma thérapeutique comprenant de la lévodopa pour le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique chez les patients qui présentent des périodes « OFF » pendant un traitement par une dose stable de lévodopa ». D'autres inhibiteurs de la MAO-B figurent sur les listes des médicaments, soit la sélégiline (versions génériques) et la rasagiline (Azilect^{MC} et versions génériques). Contrairement au safinamide, ces agents bloquent la MAO-B de façon irréversible. Les autres options inscrites comme traitement d'appoint à la dopathérapie (c'est-à-dire l'association lévodopa-carbidopa ou lévodopa-benzérazide) pour le traitement des fluctuations motrices de la maladie de Parkinson comprennent notamment les agonistes dopaminergiques par voie orale (le pramipexole [Mirapex^{MC} et versions génériques] et le ropinirole [versions génériques]) ou transdermique (la rotigotine [Neupro^{MC}]), un inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT), soit l'entacapone (Comtan^{MC} et versions génériques) disponible

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

seul ou en traitement d'association (Stalevo^{MC}) et un antagoniste des récepteurs du NMDA (N-méthyl-d-aspartate), l'amantadine (version générique). Il s'agit de la première évaluation d'Onstryv^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Après des années d'utilisation, un épuisement de l'effet thérapeutique se produit chez la majorité des patients prenant un traitement à base de lévodopa. Cela mène à la survenue de fluctuations motrices et non motrices (fluctuations « ON-OFF ») pouvant survenir de façon imprévisible à plusieurs reprises au cours de la journée. Cette reprise de la symptomatologie parkinsonienne touche la vaste majorité des patients et a un impact considérable sur leur qualité de la vie et leur autonomie. L'apparition des fluctuations motrices est souvent accompagnée de dyskinésie qui survient généralement au pic d'action de la réponse à la lévodopa. La dyskinésie n'est parfois pas gênante, mais est généralement très invalidante et doit être contrôlée par une diminution de la dose de lévodopa, au risque d'augmenter les symptômes parkinsoniens. Les dyskinésies se manifestent chez la grande majorité des patients parkinsoniens (80 à 90 %) après 10 années de traitement. Les cliniciens font donc face au défi de devoir gérer les symptômes parkinsoniens tout en contrôlant la dyskinésie et les autres effets indésirables associés aux traitements.

Les traitements d'appoint à la lévodopa qui sont utilisés pour atténuer les fluctuations motrices sont choisis notamment en fonction de l'âge et des comorbidités de chaque patient (Grimes 2019). Ils comprennent les agonistes dopaminergiques, les inhibiteurs de la MAO-B, un COMT et un antagoniste des récepteurs du NMDA. À l'exception de l'amantadine, ces stratégies de potentialisation de la lévodopa sont souvent associées à une augmentation de l'intensité de la dyskinésie. Ce traitement peut cependant causer de la confusion, des hallucinations visuelles et de l'œdème des jambes, et il n'est pas recommandé pour de nombreux patients plus âgés. Il faut aussi surveiller l'apparition d'effets indésirables avec les autres traitements d'appoint à la lévodopa, notamment le risque accru de troubles du contrôle des impulsions pendant un traitement par agoniste dopaminergique et les risques associés à la polypharmacie.

Malgré l'existence de plusieurs traitements d'appoint à la lévodopa, il y a peu d'options thérapeutiques permettant de diminuer les symptômes parkinsoniens sans accentuer les effets indésirables dopa-dépendants. Il existe donc un besoin pour des nouvelles options thérapeutiques qui diminueraient de façon efficace les symptômes parkinsoniens tout en ayant un profil d'innocuité favorable. L'amélioration de la qualité de vie et la gestion des symptômes non moteurs, tels que les symptômes cognitifs et psychiatriques, la douleur ou les troubles du sommeil demeurent également des besoins importants.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude SETTLE (Shapira 2017), l'étude O16 (Borghain 2014a) et sa phase de prolongation O18 (Borghain 2014b) ainsi qu'une méta-analyse en réseau non publiée sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude SETTLE est un essai multicentrique de phase III à répartition aléatoire et à double insu dont le but est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du safinamide par rapport à celles d'un placebo. Elle a été réalisée sur 549 sujets atteints de la maladie de Parkinson depuis au moins 3 ans et présentant des fluctuations motrices. Pour être inclus, les patients devaient notamment avoir des périodes de blocage

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

moteur (aussi appelé période « OFF ») de plus de 1,5 heure par jour et recevoir une dose stable de lévodopa depuis au moins quatre semaines. À l'exception des inhibiteurs de la MAO-B, l'utilisation concomitante de traitements d'appoint à la dopathérapie ainsi que l'ajustement de leurs doses étaient permis. Les patients avec dyskinésie sévère ou biphasique, ou présentant des fluctuations motrices imprévisibles, étaient exclus de l'étude.

Les patients ont été répartis pour recevoir le safinamide ou un placebo, par voie orale une fois par jour durant une période de 24 semaines. La dose quotidienne de départ de safinamide était de 50 mg. Après 14 jours, selon la tolérabilité, cette dose était augmentée à 100 mg. En cours d'étude, la dose quotidienne de 100 mg pouvait être réduite à 50 mg advenant l'apparition d'effet indésirable, selon le jugement de l'investigateur.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du temps moyen quotidien à l'état « ON » sans dyskinésie gênante entre le début et la fin de l'étude. La durée des périodes « ON » était définie comme étant la durée pendant laquelle le médicament offre des bienfaits sur les plans de la mobilité, de la lenteur et de la raideur. La durée des périodes « ON » sans dyskinésie gênante a été définie comme étant la somme de la durée des périodes « ON » sans dyskinésie et de la durée des périodes « ON » avec dyskinésie non gênante. La variation du temps moyen quotidien de blocage moteur « OFF » est un des paramètres secondaires clés. Ces deux paramètres sont mesurés à l'aide de journaux remplis à domicile pendant trois jours consécutifs avant chacune des visites. Afin de contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, les paramètres secondaires clés ont été analysés selon une approche séquentielle hiérarchique. Les principaux résultats d'efficacité sur la population en intention de traiter, avec imputation selon la dernière valeur observée, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude SETTLE à 24 semaines (Shapira 2017)

Paramètre d'évaluation	Safinamide ^a n = 274	Placebo n = 275	Différence (IC 95 %) Valeur p
Variation du temps moyen quotidien « ON » sans dyskinésie gênante (heures) ^{b,c}	1,42	0,57	0,96 (0,56 à 1,37) p < 0,01
Variation du temps moyen quotidien « OFF » (heures) ^{b,d}	-1,56	-0,54	-1,03 (-1,3 à -0,67) p < 0,01
Variation moyenne du score UPDRS III à l'état « ON » ^{b,e}	-3,43	-1,83	-1,82 (-3,01 à -0,62) p = 0,003

IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Dose de 50 mg une fois par jour pendant 14 jours et de 100 mg une fois par jour par la suite, si tolérance.

b Variation moyenne après 24 semaines de traitement par rapport aux valeurs de bases. Résultat exprimé en moyenne des moindres carrés.

c Le temps « ON » est défini par le temps où les patients éprouvent un soulagement des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.

d Le temps « OFF » est défini par le temps où l'effet de la lévodopa s'est estompé (fluctuations de fin de dose, y compris des symptômes moteurs tels que la bradykinésie et la rigidité).

e L'UPDRS (*Unified Parkinson Disease Rating Scale*) est une échelle permettant de suivre l'évolution de la maladie de Parkinson et le niveau d'autonomie du patient. Elle est constituée de six sections. La section III évalue les fonctions motrices à l'état « ON » à l'aide de 14 items. Le score obtenu varie de 0 à 108; les scores plus bas indiquent moins de symptômes moteurs.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de cette étude sont les suivants :

- L'étude SETTLE est jugée de bonne qualité méthodologique et d'un niveau de preuve élevé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Elle inclut un nombre suffisant de sujets, lesquels sont généralement bien répartis entre les groupes. Il y a peu de pertes au suivi et la vaste majorité des patients (99 %) ont été observant au traitement.
- Environ 61 % des sujets sont des hommes et l'âge moyen est de 62 ans. En moyenne, ceux-ci vivent avec la maladie de Parkinson depuis neuf ans et souffrent de cinq heures de blocage moteur par jour. La vaste majorité utilise un traitement d'appoint à la dopathérapie, principalement des agonistes dopaminergiques (75 %). Cette population est considérée somme toute comme représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- En raison des traitements d'appoint à la lévodopa disponibles, une comparaison avec un traitement actif tel que l'entacapone ou un autre inhibiteur de la MAO-B aurait été souhaitable.
- Les paramètres d'évaluation sont mesurés à l'aide d'instruments validés et couramment utilisés dans la recherche sur la maladie de Parkinson. Les patients documentent toutefois eux-mêmes leurs fluctuations motrices dans un journal de bord, ce qui peut influencer les résultats.

Les résultats de cette étude démontrent que chez une population de patients parkinsoniens présentant des fluctuations motrices avec un traitement comprenant la lévodopa, le safinamide augmente le temps quotidien « ON » sans dyskinésie gênante et diminue le temps « OFF » d'environ une heure pour chacun de ces paramètres, comparativement au placebo. Le seuil de pertinence clinique pour la variation du temps « ON » et « OFF » étant d'une heure (Hauser 2011), ces variations sont donc statistiquement et cliniquement significatives. Les experts sont d'avis qu'une augmentation d'une heure du temps « ON » sans dyskinésie gênante est un gain considérable qui peut avoir un effet bénéfique sur la qualité de vie des patients. L'amélioration de la cotation motrice à l'échelle UPDRS-III (*Unified Parkinson Disease Rating Scale*) dans le groupe safinamide est statistiquement supérieure à celle du groupe placebo, mais n'atteint pas le seuil de pertinence clinique rapporté dans cette étude, soit une amélioration minimale de 20 %. La différence observée n'est d'ailleurs pas supérieure au seuil de pertinence clinique recensé dans la littérature, seuil qui se situe entre 2,5 et 5 points (Hauser 2011, Horvath 2015). En ce qui concerne la qualité de vie, on observe une amélioration des scores selon les échelles EQ-5D et PDQ-39 (*Parkinson's Disease Questionnaire-39*) en faveur du safinamide, mais ces résultats ne sont qu'exploratoires.

L'étude 016 (Borgohain 2014a) est un essai multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Elle a été réalisée selon une méthodologie semblable à celle de l'étude SETTLE. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux doses de safinamide (50 mg et 100 mg) par rapport à un placebo chez 669 patients. Les résultats à la semaine 24 sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude O16 à 24 semaines (Borghain 2014a)

Paramètre d'évaluation	Placebo n = 222	Safinamide 50 mg/jour n = 223	Différence (IC 95 %) Valeur p	Safinamide 100 mg/jour n = 224	Différence (IC 95 %) Valeur p
Variation du temps moyen quotidien « ON » sans dyskinésie gênante (heures) ^{a, b, c}	nd	1,23	0,51 (0,07 à 0,94) p = 0,022	1,28	0,55 (0,12 à 0,99) p = 0,013
Variation du temps moyen quotidien « OFF » (heures) ^{a, b, d}	-0,7	-1,3	-0,6 (-0,9 à -0,2) p = 0,004	-1,3	-0,6 (-1,0 à -0,2) p = 0,003
Variation moyenne du score UPDRS III à l'état « ON » ^{a, b, e}	-4,3	-6,1	-1,8 (-3,3 à -0,4) p = 0,014	-6,9	-2,6 (-4,1 à -1,1) p = 0,001

IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 % de la différence des moindres carrés; nd : Non disponible.

a Résultats obtenus à partir de la population en intention de traiter

b Variations moyennes après 24 semaines de traitement et par rapport aux valeurs de bases. Résultat exprimé en moyenne de moindre carré.

c Le temps « ON » est défini par la période durant laquelle les patients éprouvent un soulagement des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.

d Le temps « OFF » est défini par le temps où l'effet de la lévodopa s'est estompé (fluctuations de fin de dose, y compris des symptômes moteurs tels que la bradykinésie et la rigidité).

e L'UPDRS (*Unified Parkinson Disease Rating Scale*) est une échelle permettant de suivre l'évolution de la maladie de Parkinson et le niveau d'autonomie du patient. Elle est constituée de six sections. La section III évalue les fonctions motrices à l'état « ON » à l'aide de 14 items. Le score obtenu varie de 0 à 108; les scores plus bas indiquent moins de symptômes moteurs. Une différence de 20 à 30 % dans les scores UPDRS III représente un changement cliniquement significatif.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Toutefois, puisque la population de patients recrutés pour cette étude provient majoritairement de l'Inde (80 %), elle n'est pas considérée comme entièrement représentative de la population de patients au Québec, principalement en raison des différences dans la prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson. Les résultats d'efficacité sont modestes. Les variations observées dans les temps moyens quotidiens « OFF » et « ON » sans dyskinésie gênante à 24 semaines dans les groupes safinamide sont supérieures à celles du groupe placebo. Les différences entre ces groupes sont statistiquement significatives, mais demeurent sous le seuil de pertinence clinique. En contrepartie, la variation moyenne des fonctions motrices selon l'échelle UPDRS-III dans les groupes safinamide est plus importante que dans le groupe placebo et cette différence est statistiquement et cliniquement significative. Les doses de 50 et 100 mg de safinamide donnent des résultats semblables. En dépit des limites de cette étude, les experts considèrent que les résultats de cette étude viennent tout de même corroborer ceux de l'étude SETTLE.

Les données d'efficacité issues de la phase de prolongation de 18 mois corroborent globalement celles observées dans la période initiale de l'étude O16 (Borghain 2014b). Les résultats de cette étude suggèrent que les effets bénéfiques du safinamide sur les symptômes moteurs se maintiennent à plus long terme et que ce traitement n'a pas d'effet potentialisateur sur la dyskinésie.

Innocuité

En ce qui a trait à l'innocuité, les études SETTLE et O16 sur 24 semaines sont considérées comme suffisamment longues pour évaluer correctement ce paramètre. La phase de prolongation de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'étude 018 permet par ailleurs de dresser un portrait de l'innocuité du safinamide à plus long terme. Dans leur ensemble, les résultats de ces études indiquent que l'incidence d'événements indésirables est similaire entre les groupes safinamide et placebo. Plus des deux tiers des sujets de chaque groupe ont rapporté des effets indésirables. Dans l'étude SETTLE, les événements indésirables graves étaient moins fréquents dans le groupe safinamide recevant la dose de 100 mg (6,9 %) que dans le groupe placebo (9,1 %). Dans l'étude 016, les taux d'événements indésirables graves étaient sensiblement les mêmes entre la dose de 100 mg de safinamide et le placebo (9,8 % contre 8,1 %) et inférieure dans le groupe traité avec 50 mg de safinamide (3,6 %).

La dyskinésie a été rapportée plus fréquemment dans le groupe safinamide comparativement au groupe placebo, sans aggravation de la sévérité de la dyskinésie. Dans l'étude SETTLE, 14,6 % des patients du groupe safinamide, comparativement à 5,5 % du groupe placebo, ont rapporté la dyskinésie comme événement indésirable. Celle-ci a été jugée sévère chez seulement six sujets, dont cinq du groupe safinamide et un seul du groupe placebo. Dans l'étude 016, la fréquence de la dyskinésie dans les groupes safinamide est de 18,3 % pour la dose de 100 mg, 21,1 % pour la dose de 50 mg et de 12,6 % dans le groupe placebo. Cependant, une proportion plus importante de patients du groupe placebo ont eu une dyskinésie sévère (2,3 %) par rapport aux patients des groupes safinamide (1,8 % et 0,9 % pour les doses de 100 mg et 50 mg). Le nombre de cas d'hallucination est faible et équivalent dans les deux groupes. Après 2 ans de traitement, le profil d'innocuité demeure sensiblement le même que ce qui a été rapporté dans les études de 24 semaines. À la lumière des résultats de ces études et d'une étude de prolongation, les experts ont considéré que la toxicité du safinamide est acceptable.

Méta-analyse en réseau

La méta-analyse en réseau non publiée, qui porte sur 42 études à répartition aléatoire contrôlées avec un placebo, a pour but de comparer différents traitements d'appoint à la lévodopa, notamment : les agonistes dopaminergiques (pramipexole, bromocriptine, rotigotine, ropinirole), l'entacapone et les inhibiteurs de la MAO-B (rasagiline and sélégiline). Les paramètres d'évaluation principaux considérés sont la variation moyenne du temps quotidien de blocage moteur « OFF » depuis le début du traitement entre les groupes d'intervention et le taux d'événements indésirables.

L'évaluation de cette méta-analyse a fait ressortir les éléments suivants :

- Cette méta-analyse en réseau est globalement jugée de bonne qualité méthodologique.
- Une approche bayésienne a été utilisée et différents modèles à effets fixes et aléatoires ont été testés. Un modèle à effets fixes a été retenu pour l'évaluation du paramètre d'efficacité, alors qu'un modèle à effets aléatoires a été retenu pour l'évaluation des effets indésirables.
- La stratégie de recherche et le plan statistique sont détaillés. Des 42 études retenues, 28 ont été retenues pour l'analyse du paramètre d'efficacité.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont pertinents.
- Le risque de biais en lien avec la répartition aléatoire et le maintien de l'insu est considéré comme étant faible.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées. Leur âge moyen est de 57 à 67 ans. La proportion d'hommes varie de 38 à 72 %. Tous les participants sont à un stade modéré à avancé de la maladie.
- Des différences entre les études ont été notées, notamment en ce qui concerne leur durée et l'année de leur réalisation. De l'avis des experts, ces variations ne devraient pas avoir influencé de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

façon marquée les résultats de la méta-analyse. Mentionnons par ailleurs que la proportion de variation dans les études due à l'hétérogénéité a été évaluée par les auteurs et est d'ailleurs jugée faible.

- Des analyses de sensibilité ajustant pour la réponse placebo ont été effectuées pour examiner la robustesse des estimations. Les résultats des modèles avec et sans ajustement sont sensiblement les mêmes. De plus, aucune différence n'a été notée entre les résultats des comparaisons directes et indirectes avec placebo pour tous les médicaments inclus dans la méta-analyse, indiquant que ces résultats sont globalement cohérents.

Les résultats de cette méta-analyse en réseau montrent que l'efficacité du safinamide serait comparable à celle des autres inhibiteurs de la MAO-B (sélégiline et rasagiline) et à l'entacapone. Les comparaisons avec la rotigotine et le pramipexole indiquent cependant que ceux-ci auraient une efficacité supérieure à la dose de 100 mg de safinamide pour diminuer le temps quotidien de blocage moteur. Ces résultats n'ont cependant pas été jugés cliniquement significatifs, car les différences se situent sous la borne de la pertinence clinique (< 1 heure). À la lumière de ces résultats, l'INESSS est d'avis que le safinamide est aussi efficace que les autres médicaments inscrits sur les listes des médicaments. Les résultats d'une méta-analyse publiée comparant le safinamide à l'entacapone (Schnitker 2015) appuient par ailleurs ceux de cette méta-analyse, soit une similarité d'efficacité entre le safinamide et l'entacapone.

Pour ce qui est de l'innocuité, des différences en faveur du safinamide sont observées dans certaines comparaisons, par exemple avec l'entacapone. De plus, le risque de dyskinésies serait moindre avec le safinamide comparativement à la sélégiline. Toutefois, l'INESSS considère que ces différences ne constituent pas des avantages inhérents au produit, mais plutôt des particularités favorisant leur utilisation chez certains patients, selon leurs caractéristiques individuelles.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens qu'il a consultés.

Le traitement de la maladie de Parkinson est individualisé en fonction de plusieurs facteurs tels que l'âge, les comorbidités du patient et les risques associés à la polypharmacie. La prise en charge repose sur la compensation du déficit dopaminergique en donnant de la lévodopa, en mimant l'action de la dopamine sur ses récepteurs avec les agonistes dopaminergiques et en inhibant les enzymes impliquées dans la catabolisation de la dopamine. L'effet de ces traitements se traduit par une réduction des principaux symptômes de la maladie (akinésie, tremblement, rigidité). Après quelques années d'amélioration franche de la symptomatologie, les patients voient apparaître les complications de la dopathérapie, notamment les fluctuations motrices et les dyskinésies. À cela s'ajoutent souvent les effets indésirables psychiatriques qui résultent d'une stimulation excessive des récepteurs dopaminergiques au niveau du système nerveux central. Dès lors, la prise en charge des symptômes parkinsoniens, des effets indésirables médicamenteux et des complications nécessite de fréquents ajustements dans la médication. Les cliniciens sont alors souvent confrontés à des impasses thérapeutiques, particulièrement en ce qui concerne les dyskinésies puisque la majorité des traitements d'appoint les accentue.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Pour ces cliniciens, le safinamide représente une version plus moderne des inhibiteurs de la MAO-B. Le fait que ce médicament soit un inhibiteur réversible de l'enzyme MAO-B, plutôt qu'un inhibiteur irréversible, confèrerait à ce nouveau médicament un avantage du point de vue de l'innocuité. Les données concernant les dyskinésies sont particulièrement rassurantes, car elles démontrent que le safinamide n'augmente pas leur survenue. Les résultats d'efficacité sont aussi convaincants, d'autant plus s'il s'agit de patients polymédicamentés chez qui l'amélioration de l'état clinique demeure incertaine.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation du safinamide, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du safinamide est démontrée pour le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson chez les patients traités à la lévodopa et présentant des fluctuations motrices.

Motifs de la position unanime

- Une étude de niveau de preuve élevé et de bonne qualité méthodologique démontre que le safinamide est plus efficace que le placebo pour augmenter le temps « ON » sans dyskinésie gênante et diminuer le temps « OFF » chez des patients qui souffrent en moyenne de cinq heures de blocage moteur par jour, malgré un traitement stable à la lévodopa.
- Des données après deux ans de traitement indiquent que les effets du safinamide se maintiennent et ne sont pas accompagnés d'une augmentation de la sévérité de la dyskinésie comparativement à un placebo.
- Le safinamide est jugé d'efficacité similaire à celle des autres traitements d'appoint à la lévodopa.
- Le safinamide a un profil d'innocuité acceptable.
- Plusieurs options de traitements sont actuellement inscrites sur les listes comme traitement d'appoint à la dopathérapie chez les patients présentant des fluctuations motrices. Le safinamide représente un choix supplémentaire.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 50 ou 100 mg de safinamide est de 6,90 \$. Son coût mensuel d'acquisition, à raison d'une dose unique quotidienne de 50 ou 100 mg, est de 207 \$. Il est supérieur à celui des autres inhibiteurs de la MAO-B (30 à 108 \$), de l'amantadine (16 à 47 \$), de l'entacapone (12 à 96 \$), du ropinirole (25 à 130 \$) et du pramipexole (35 à 36 \$). Il se situe toutefois à l'intérieur de l'intervalle des coûts de la rotigotine (195 à 436 \$). À ces coûts s'ajoute celui d'une dopathérapie (42 \$). Finalement, il convient aussi de noter que le coût mensuel du safinamide, en ajout à une dopathérapie (249 \$), se situe à l'intérieur de l'intervalle de coût de l'association à doses fixes lévodopa/carbidopa/entacapone (96 à 384 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel du safinamide comparativement à différents

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

traitements d'appoint à la dopathérapie, dont la sélégiline et la rasagiline. Toutefois, en l'absence de démonstration fiable d'un effet thérapeutique incrémental du safinamide par rapport aux comparateurs pertinents, l'étude coût-utilité n'est pas retenue. L'INESSS conclut, à partir de la méta-analyse en réseau précitée, à une efficacité comparable entre le safinamide et ses principaux comparateurs. En ce qui concerne l'innocuité, l'INESSS considère que les différences entre le produit à l'étude et les comparateurs ne constituent pas un avantage net, mais plutôt des particularités favorisant l'individualisation du traitement. Par conséquent, une analyse de minimisation des coûts entre le safinamide ainsi que les antiparkinsoniens dotés d'une efficacité et d'une innocuité similaires et inscrits à la section régulière de la *Liste des médicaments*, a été réalisée. Les coûts inclus dans cette analyse portent sur un horizon temporel de 30 jours. Notons que, selon l'avis d'experts, l'usage du pramipexole ne serait que peu ou pas affecté par l'inscription du safinamide. Les constats d'efficience par rapport à ce dernier traitement sont donc considérés comme peu informatifs. De plus, la rasagiline et la rotigotine, en dépit de leur efficacité et innocuité jugées comparables, ont été exclues de l'analyse en raison de leur inscription à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments*. Leur inclusion n'aurait pas modifié le sens des résultats.

Cette analyse comporte toutefois quelques limites :

- Comparateurs : Cette analyse n'intègre pas l'amantadine, traitement que viendrait partiellement remplacer le safinamide selon l'avis d'experts. En absence de données comparatives, l'INESSS ne peut évaluer l'efficience du safinamide par rapport à ce comparateur. Il note toutefois que le safinamide (285 \$) est plus coûteux que celui de l'amantadine (98 \$), tous deux en ajout à une dopathérapie.
- Doses équipotentes et coûts : Le coût de traitement du safinamide s'appuie sur la dose employée dans l'étude SETTLE. Pour les traitements comparateurs, la dose moyenne est plutôt dérivée d'un calcul employant les doses d'entretien rapportées dans les études référencées par la méta-analyse en réseau. À cet égard, bien que les experts consultés estiment que, dans certains cas, les doses utilisées en pratique pour les comparateurs sont légèrement supérieures à celles retenues par l'analyse, il n'est pas attendu que le sens de ses résultats s'en voit affecté.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le safinamide aux autres traitements d'appoint à la dopathérapie pour réduire le temps blocage « OFF »

Médicament (dose quotidienne)	Coût mensuel ^a	Pondération
Safinamide (50 ou 100 mg)	285 \$	s. o.
SCÉNARIO A – PONDÉRATION DES COMPARATEURS SELON LEURS PARTS DE MARCHÉ RELATIVES ^b		
Coût moyen pondéré	176 \$	
Sélégiline (5 mg)	97 \$	7 %
Ropinirole (8 mg)	105 \$	6 %
Entacapone (800 mg)	116 \$	24 %
Lévodopa/carbidopa/entacapone ^c	215 \$	63 %
SCÉNARIO B – PONDÉRATION DES COMPARATEURS SELON LA PROVENANCE PRÉSUMÉE DES PARTS DE MARCHÉ DU SAFINAMIDE ^d		
Coût moyen pondéré	165 \$	
Sélégiline (5 mg)	97 \$	26 %
Ropinirole (8 mg)	105 \$	0 %
Entacapone (800 mg)	116 \$	19 %
Lévodopa/carbidopa/entacapone ^c	215 \$	55 %

s. o. : Sans objet.

a Les coûts d'acquisition en médicament, des services professionnels des pharmaciens et des marges du grossiste sont considérés. Le coût mensuel inclut celui d'une dopathérapie (lévodopa/carbidopa) et s'appuie sur l'usage du comprimé de 100/25 mg, lequel serait privilégié par les cliniciens pour la majorité des patients, selon les statistiques de facturation de la RAMQ.

b Pondération effectuée à partir des parts de marché détenues par ces médicaments, celles-ci étant tirées des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2018, selon le nombre d'ordonnances standardisées pour 30 jours.

c Bien que cette association à doses fixes ne soit pas considérée dans la méta-analyse en réseau, son efficacité et son innocuité ont été jugées semblables par le passé à la prise séparée d'entacapone et de l'association lévodopa/carbidopa ([INESSS 2008](#)).

d Pondération effectuée à partir de la provenance attendue des parts de marché du safinamide parmi ces médicaments.

Il en ressort que, pour des bénéfiques de santé jugés similaires à ceux de ses comparateurs, le coût de traitement du safinamide est plus élevé.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du safinamide pour le traitement d'appoint de la maladie de Parkinson chez les patients recevant la lévodopa et expérimentant des périodes de blocage « OFF ». Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'expert. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Prévalence de la maladie de Parkinson chez les 40 ans et plus	■ %	s. o.
Proportion expérimentant des périodes de blocage « OFF »	■ %	s. o.
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■ ^a	s. o.
Nombre d'ordonnances (sur 3 ans)	s. o.	57 165, 57 187 et 57 225 ^b
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du safinamide (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	6 %, 13 % et 19 %
Provenance de ses parts de marché		
Rasagiline	■ %	44 %
Sélégiline	■ %	11 %
Entacapone	■ %	8 %
Amantadine	s. o.	15 %
Lévodopa/carbidopa/entacapone	s. o.	23 %
Autres traitements ^c	■ %	0 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement ^d	Par patient (annuel)	Par ordonnance (mensuel)
Safinamide	■ \$	285 \$
Rasagiline	■ \$	180 \$
Sélégiline	■ \$	97 \$
Entacapone	■ \$	116 \$
Amantadine	s. o.	98 \$
Lévodopa/carbidopa/entacapone	s. o.	215 \$

s. o. : Sans objet.

- a Il est supposé que ■ % des patients avec fluctuations motrices reçoivent un traitement d'appoint à une dopathérapie et que ■ % sont couverts par le régime public d'assurance médicaments.
- b Les ordonnances d'antiparkinsonien retenues en traitement d'appoint à une dopathérapie sont l'entacapone, la rasagiline, le ropinirole, la rotigotine, la sélégiline et le pramipexole. Notons que les ordonnances de l'association lévodopa/carbidopa/entacapone sont également retenues. Ces ordonnances sont standardisées pour une durée de traitement de 30 jours et la projection effectuée sur trois ans repose sur les statistiques de facturation de la RAMQ dans la période s'échelonnant de 2014 à 2018.
- c Ces autres traitements sont la bromocriptine, le ropinirole, la rotigotine et le pramipexole.
- d Ces coûts incluent celui d'une dopathérapie (lévodopa/carbidopa). Le fabricant estime son coût annuel moyen par patient à ■ \$. L'INESSS, pour sa part, estime son coût par ordonnance à 42 \$.

Selon le fabricant, l'inscription du safinamide entraînerait un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ sur le budget de la RAMQ pour le traitement de ■ patients.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois effectué des modifications structurelles et paramétriques en accord avec la méthodologie qu'il retient, soit celle basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population admissible au traitement : Le fabricant s'est basé sur des données publiées pour estimer le nombre de patients atteints de la maladie de Parkinson et expérimentant des périodes « OFF », sous l'hypothèse que ces derniers seraient traités par une dopathérapie et un traitement d'appoint.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

L'INESSS s'est plutôt basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ pour estimer le volume annuel d'ordonnances standardisées d'antiparkinsoniens remboursées en concomitance avec une dopathérapie. Cette modification a un effet à la baisse sur l'impact budgétaire.

- Parts de marché du safinamide et leur provenance : Suivant l'avis des experts consultés, les parts de marché du safinamide ont été calculées à partir des parts de marché des comparateurs, selon les statistiques de facturation de la RAMQ, et des pertes relatives attendues pour chacun des comparateurs. Compte tenu de ces informations, il est présumé que les parts de marché du safinamide proviendraient à 75 % de la rasagiline figurant dans la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* et de l'entacapone, en association libre ou à doses fixes. Cette modification a un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.
- Comparateurs : À partir de l'avis des experts consultés, l'amantadine a été jugée comme un comparateur pertinent, dont l'utilisation serait probablement réduite suivant l'inscription du safinamide. Cette modification a un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.

Une limite importante à l'analyse a de plus été relevée. Celle-ci est discutée ci-dessous.

- Population admissible au traitement : L'estimation du volume d'ordonnances d'antiparkinsoniens prises annuellement se base exclusivement sur les statistiques de facturation de la RAMQ, ce qui ne prend pas en considération le traitement des patients en établissements de santé. Il est attendu que l'inscription du safinamide ait une incidence sur le budget des établissements tels que les Centres d'hébergement et de soins de longue durée (CHSLD), incidence demeurant difficile à estimer.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Onstryv^{MC} sur la *Liste des médicaments* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	896 139 \$	1 793 014 \$	2 690 624 \$	5 379 777 \$
Nombre d'ordonnances ^b	3 598	7 199	10 803	21 600
IMPACT NET^c				
RAMQ	450 610 \$	895 893 \$	1 335 849 \$	2 682 352 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			2 003 226 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			3 361 480 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Ces ordonnances sont standardisées pour une durée de traitement de 30 jours.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché diminuées de 25 % pour le safinamide (5, 9 et 14 %).

e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché augmentées de 25 % pour le safinamide (8, 16 et 24 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 2,7 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du safinamide. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 21 600 ordonnances standardisées de safinamide seraient remboursées au cours de ces années, ce qui correspond à un équivalent approximatif de 1 800 patients-années. Un impact budgétaire net de plus faible ampleur viendra également s'ajouter pour les établissements de santé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le safinamide représente une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Parkinson, si une mesure d'atténuation du fardeau économique est mise en place.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Le safinamide est plus efficace que le placebo pour réduire les symptômes de la maladie de Parkinson. Il existe toutefois peu de données permettant de le comparer à d'autres traitements d'appoint à la lévodopa.
- Le profil d'innocuité a été jugé acceptable. L'absence de données comparatives limite toutefois son appréciation par rapport à celui d'autres traitements inscrits sur les listes des médicaments.
- Le safinamide est jugé d'efficacité similaire à celles des autres traitements d'appoint à une dopathérapie.
- Le safinamide représente une alternative aux traitements actuellement disponibles.
- Le coût du safinamide est supérieur à celui des autres traitements d'appoint à une dopathérapie inscrits à la section régulière de la *Liste des médicaments*. Pour des bénéficiaires de santé jugés similaires, le safinamide est considéré comme étant une option non efficiente.
- L'impact budgétaire net de l'inscription du safinamide sur le budget de la RAMQ est d'environ 2,7 M\$.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du safinamide pour le traitement de la maladie de Parkinson constituerait une décision responsable, juste et équitable si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix du safinamide diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 47 617 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Borghain R, Szasz J, Stanzione P, et coll.** Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord* 2014a;29(2):229-37.
- **Borghain R, Szasz J, Stanzione P, et coll.** Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014b;29(10):1273-80.
- **Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, et coll.** Lignes directrices canadiennes sur la maladie de Parkinson. *CMAJ* 2019;9(191):E989-1004.
- **Hauser RA, Auinger P, Parkinson Study Group.** Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(5):813-8.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Horvath K, Aschermann Z, Acs P, et coll.** Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21(12):1421-6.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Stalevo^{MC} – Maladie de Parkinson, Qc : INESSS;2008. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/nc/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/stalevo-724.html?sword_list%5B0%5D=stalevo&no_cache=1
- **Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, et coll.** Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with parkinson disease and motor fluctuations: A randomized clinical trial. *JAMA neurology* 2017;74(2):216-24.
- **Schnitker J, Müller T.** Meta-analysis of placebo-controlled clinical trials of safinamide and entacapone as add-on therapy to levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *European Neurological Review* 2015;10(1):15–22

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).