



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Mercredi 19 janvier 2022

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. LECIGIMON – Examen – Inscription

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous faisons entrer Philippe Damier, qui doit être devant la porte depuis un moment.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Je le fais entrer avant d'annoncer ses éventuels liens.

(Philippe Damier rejoint la séance.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Concernant Monsieur Philippe Damier, il n'a pas été identifié de lien susceptible de le mettre en situation de conflit d'intérêts.

Michel Clanet, Vice-Président.- Bonjour, Philippe. Encore toutes nos excuses pour le retard avec lequel nous t'accueillons. Nous allons évaluer le médicament LECIGIMON. Notre chef de projet va présenter ce dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous allez examiner la demande d'inscription de la spécialité LECIGIMON, gel intestinal, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévère, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens par voie orale n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

Le LECIGIMON est une association de trois principes actifs, la lévodopa, la carbidopa et l'entacapone, sous forme de gel intestinal destiné à une administration continue via une sonde intestinale reliée à une pompe portable.

Actuellement, il y a une seule spécialité en gel intestinal à base de lévodopa et de carbidopa qui est disponible en France. Il s'agit de la spécialité DUODOPA, disposant d'une indication similaire à celle de LECIGIMON. Cette spécialité est inscrite sur la liste collectivités et sur la liste de rétrocession.

À l'appui de cette demande d'inscription, les données déposées sont issues d'une étude pharmacocinétique de phase 1, monocentrique, randomisée avec un ratio 1 : 1 en ouvert, avec cross-over, et dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité, puis la supériorité de LECIGIMON par rapport à la spécialité DUODOPA, tous deux en dose unique journalière, en termes de biodisponibilité de la lévodopa chez 11 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé.

Le traitement par LECIGIMON ou DUODOPA a été administré à l'aide d'une pompe en deux ou trois administrations journalières ajustées et prédéfinies, avec 1 dose matinale en bolus, 1 dose administrée en continu pendant 14 heures et 1 dose bolus supplémentaire si nécessaire.

Dans cette étude, le critère de jugement principal était l'exposition systémique à la lévodopa mesurée par l'aire sous la courbe des concentrations ajustée à la dose sur 14 heures dans la population en ITT. Concernant les résultats, la non-infériorité de l'aire sous la courbe ajustée

à la dose de la lévodopa sous traitement par LECIGIMON a été démontrée par rapport à l'aire sous la courbe sous traitement par DUODOPA, avec 40,6 unités versus 29,4 unités respectivement, soit un ratio LECIGIMON/DUODOPA de 1,38 avec un intervalle de confiance à 95 % entre 1,26 et 1,51. La non-infériorité a donc été démontrée, puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du ratio était supérieure à 0,9, et la supériorité du LECIGIMON par rapport au DUODOPA a également été démontrée sur ce même critère, puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance était supérieure à 1.

En termes de tolérance rapportée durant cette étude, qui pour rappel portait sur un effectif limité de 11 patients et sur une période restreinte de 2 jours, 8 des 11 patients ont présenté au moins un événement indésirable, dont 6 patients sous LECIGIMON et 2 patients sous DUODOPA. Les événements indésirables les plus fréquemment rencontrés ont été :

- les céphalées, pour 3 patients sous LECIGIMON versus 1 sous DUODOPA ;
- les hématomes au site d'injection, pour 3 patients dans le groupe LECIGIMON et 1 patient dans le groupe DUODOPA ;
- les nausées, pour 1 patient dans le groupe LECIGIMON et 2 dans le groupe DUODOPA.

Il n'y a pas eu de contribution d'association de patients pour ce dossier.

Sur la base de ces données, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR V par rapport au DUODOPA et pas d'ISP.

Pour ce dossier, nous avons sollicité le Professeur Philippe Damier. Je lui laisse la parole.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est à toi, Philippe.

Philippe Damier.- Merci pour ce résumé tout à fait complet. Déjà, les patients parkinsoniens que nous traitons avec des infusions intraduodéno-jéjunales de DOPA sont un petit nombre. Ce sont des patients qui ont des fluctuations d'efficacité sévères de leur traitement dopaminergique. Il faut une intervention pour mettre en place une jéjunostomie, ce n'est pas sans problèmes techniques. Il y a une autorisation aujourd'hui en France pour 800 patients. C'est vraiment un traitement de niche.

Ici, c'est un peu le traitement par DUODOPA dont nous disposons actuellement, un peu amélioré dans la mesure où l'on y adjoint, directement dans la préparation en gel, l'entacapone, qui est un inhibiteur de la catéchol O-méthyltransférase, qui n'a pas d'action directe dans le cerveau, mais qui a une action périphérique pour augmenter la biodisponibilité de la DOPA, puisque c'est un traitement qu'aujourd'hui on utilise couramment en association à la DOPA per os. On l'utilise le plus souvent dans la forme combinée L- DOPA-entacapone, dont le nom commercial initial est le STALEVO. Là, c'est mis dans le gel.

Les intérêts que cela représente pour le patient, c'est d'avoir une DOPA à gérer par voie jéjunale un peu plus biodisponible sans avoir à prendre de l'entacapone per os. L'avantage que voit le laboratoire, c'est qu'il y a un volume moindre de DOPA à administrer, donc cela permettrait une taille un peu moindre de cassette. Je n'ai pas vu dans le dossier de démonstration perçue par le patient de cet avantage. Je n'ai pas vu non plus le changement

de dimension de la pompe. Je dirais que pour les patients que je côtoie, avoir une pompe versus ne pas avoir de pompe est important, mais je ne suis pas sûr que la taille de la pompe soit un critère majeur dans leur choix, sauf à avoir une pompe vraiment millimétrique, ce qui ne sera pas le cas même si le volume est moindre.

En gros, il n'y a pas de choses extrêmement nouvelles avec ce traitement. C'est la combinaison de traitements qui existent aujourd'hui, la DUODOPA d'un côté et l'entacapone per os, qui se retrouvent ici sous un seul ensemble. Il y a la démonstration qu'effectivement cela augmente bien la biodisponibilité si on le mélange au gel. C'est un traitement de niche dans le cadre de la maladie de Parkinson.

Que puis-je ajouter d'autre ? L'entacapone utilisé isolément a très peu d'indications maintenant que nous avons des formes combinées de L-DOPA-entacapone per os, donc il y a un risque qui était déjà présent de rupture de présence d'entacapone. Le fait de l'avoir dans le gel réduirait donc ce risque, pour des patients qui prenaient un gel de DUODOPA plus de l'entacapone per os, d'être en rupture de traitement avec l'entacapone.

Voilà les éléments un peu globaux d'appréciation que je ferais en tant que personne suivant des patients atteints de la maladie de Parkinson.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Philippe. J'ai quelques points à échanger avec toi sur ce dossier. La première chose, c'est qu'à l'apport de ce dossier, il y a exclusivement un dossier de pharmacocinétique. Quand on a évalué les dossiers entacapone per os, il y avait toujours une analyse clinique et une démonstration clinique, au moins de non-infériorité ou de supériorité. Là, vraiment, nous n'en avons pas.

Par conséquent, je te pose quelques questions. Premièrement, est-ce que vraiment dans ce contexte-là il y a un besoin ? Est-ce que la DUODOPA ne répond pas déjà correctement, par voie jéjunale, aux difficultés que présentent ces patients ?

Deuxièmement, est-il indispensable d'avoir un deuxième médicament comme celui-là, dont on ne sait pas si effectivement il apporte un élément clinique supplémentaire par rapport à ce qui existe ?

Troisièmement, j'ai vu que dans les essais, les patients qui étaient sous LECIGIMON avaient une durée de « off » qui était plus longue que celle de DUODOPA, ce qui est un peu à l'encontre de ce qu'on va chercher. Je suis un peu perplexe.

Philippe Damier.- Je pense que la DUODOPA répond globalement aux besoins des quelques patients qui ont besoin d'infusion intrajéjunale de DOPA. C'est une petite niche de patients et cela répond grandement au besoin. Là, on a un petit plus incrémental avec le fait qu'il y ait l'entacapone à l'intérieur.

Le fait d'avoir un deuxième traitement a un intérêt. Cela permet de baisser les prix, puisque la DUODOPA est déjà très chère, mais je ne suis pas sûr que ce soit l'objectif du laboratoire qui propose LECIGIMON.

Effectivement, ce « off » plus long, surtout sur les premiers temps d'administration, s'explique par le fait que comme ils attendaient une biodisponibilité augmentée avec la présence

d'entacapone, ils ont réduit les doses de DOPA données aux patients, donc ils avaient une dose de DOPA moindre — plus entacapone — que la DOPA présente dans la DUODOPA.

Sur le terme, l'effet de l'entacapone finit par se faire sentir et ils regagnent un peu ce qu'ils ont perdu en « off » aggravé le matin, mais le plus est loin d'être manifeste sur leurs données cliniques. Encore une fois, en termes d'efficacité, sur 11 patients on peut difficilement conclure. Cela n'allait plutôt pas dans le bon sens sur les « off » du premier tiers de journée avec ce médicament versus la DUODOPA classique.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Philippe. Jean-Christophe Mercier a une question.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je comprends très bien que finalement, on essaie de faire une équivalence pharmacocinétique. Pourquoi diable avoir choisi un bolus suivi de 14 heures de perfusion, puis ensuite probablement 6 heures ou 8 heures « off », pour ensuite repartir ? Il aurait quand même été plus simple, une fois que l'on a une sonde dans le jéjunum et une jéjunostomie, d'avoir une pompe en continu. Non ?

Philippe Damier.- Oui, c'était plus simple et plus pertinent sur le plan clinique. Là, cela leur permettait d'avoir une réponse pharmacocinétique pure, rapide. Je pense que leur pari est de dire « nous montrons que sur le plan pharmacocinétique nous obtenons ce qui est attendu, et comme ce sont des médicaments qui existent par ailleurs, nous vous avons montré que nous étions équivalents et que l'on peut l'utiliser ».

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ce que j'ai appris quand même, c'est qu'il vaut mieux être en steady state lorsque l'on a des médicaments dont il est important d'avoir une délivrance continue, et que là on essaie de faire un discontinu intermédiaire, en quelque sorte, pour essayer d'avoir un effet médicamenteux permanent. Ensuite, est-ce que cela change quelque chose à la neurologie ? C'est une autre histoire et je comprends très bien ce que disait Michel Clanet, nous n'avons aucune démonstration là-dessus, donc c'est un peu juste.

Philippe Damier.- Oui. Après, quand on utilise la DUODOPA, c'est sur un certain nombre d'heures dans la journée et c'est arrêté sur la nuit. C'est probablement pour cela qu'ils ont choisi ce schéma sur 14 heures. Je suis d'accord avec vous, cela aurait été plus pertinent de voir ce que cela donnait sur 15 jours ou même sur des temps plus longs et d'avoir une vraie comparaison de DUODOPA contre leur nouvelle formulation.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Il est difficile de se gaver la nuit lorsqu'on dort. Par contre, à partir du moment où l'on a une jéjunostomie et une pompe, pourquoi ne pas l'avoir en continu ? Du côté de Toulouse, on gave les oies.

Michel Clanet, Vice-Président.- Qu'est-ce que t'a fait Toulouse ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Rien.

Michel Clanet, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Merci, Philippe. Nous allons discuter et voter sur ce médicament.

(Philippe Damier quitte la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai juste une toute petite remarque sur les perfusions nocturnes. En fait, cela peut gêner la qualité du sommeil si les gens se déconnectent en se tournant, etc., si la pompe continue à pousser dans le vide, donc je ne sais pas si ce n'est pas plus facile, en ce qui concerne le confort du patient, qu'il n'y ait pas d'administration nocturne.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ce n'est pas le sujet, mais les diabétiques ont bien des pompes continues qui les perfusent toute la nuit. Alors c'est autre chose, c'est en sous-cutané, etc., mais enfin bon. Là, le sujet, c'est qu'on nous démontre une équivalence de pharmacocinétique, point barre, avec aucun résultat. Cela me paraît un peu insuffisant.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je suis tout à fait d'accord avec cela.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense que le dossier est méthodologiquement d'une très grande faiblesse. Il n'y a aucune manifestation clinique, et si on prend les éléments cliniques qui sont à notre disposition sur l'évaluation de ces patients — mais ce n'était pas l'objectif premier de cette étude —, c'est que quand même ils vont moins bien parce qu'ils sont plus bloqués au début du traitement qu'avec la DUODOPA.

Il manque quand même une étude clinique. Comme je le disais à Philippe, même avec l'entacapone, et nous avons vu un dossier l'année dernière encore avec de l'entacapone, il y avait une étude clinique de non-infériorité et de supériorité associée. Nous avons au moins la preuve que ce médicament apportait l'équivalence. En plus, il n'y a pas de besoin, il vous l'a dit très clairement. Nous en avons discuté hier au niveau du Bureau, et c'était un SMR insuffisant, ou à la limite faible.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est un dossier insuffisant.

Michel Clanet, Vice-Président.- Pour moi, c'est insuffisant. Y a-t-il des commentaires ? Non ? Nous allons passer au vote. Ils ne demandaient pas d'ISP. Nous allons peut-être voter entre un SMR suffisant et insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Madame Barka ne peut pas voter compte tenu de son statut. Nous avons 19 voix pour un SMR insuffisant et 1 voix pour un SMR suffisant.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense que nous pouvons l'adopter sur table.

Claire Brotons, pour la HAS.- Comme c'est un SMR insuffisant, nous ne l'adopterons pas sur table.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ah bon ? Il n'y a quand même pas grand-chose à changer. Très bien. C'est parfait.