



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 novembre 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

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 20 mg /5 mg /20 mg/mL (carbidopa entacapone lévodopa) (CT-19893)
- Examen - Inscription (CT)

M. COCHAT, Président.- On passe à LECIGIMON. On n'a pas d'expert pour ce dossier.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Et pas de déport sur ce dossier.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous allez examiner la deuxième demande d'inscription de la spécialité LECIGIMON sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé, avec fluctuation motrice et hypercinésie ou dyskinésie sévère, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens par voie orale n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

A titre de rappel, le LECIGIMON, c'est une association de trois principes actifs connus, la levodopa, la carbidopa et l'entacapone sous forme de gel intestinal destinée à une administration continue via une sonde intestinale reliée à une pompe portable.

Pour rappel, le laboratoire avait soumis une première demande d'inscription le 14 septembre 2021, dans l'indication AMM concernée. Cet examen initial avait principalement reposé sur une étude de pharmacocinétique de phase I, l'étude LSM 003. Elle avait été réalisée chez onze patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé. Il s'agissait d'une étude comparative *versus* du DUODOPA randomisée, 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, en termes de biodisponibilité de la levodopa chez les patients concernés.

Dans l'avis du 12 avril 2022, vous avez considéré que le SMR rendu par LECIGIMON était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication, compte tenu notamment des données limitées issues uniquement d'une étude pharmacocinétique *versus* levodopa, réalisée à court terme, deux jours, et sur un faible effectif de patients avec onze patients uniquement. Du fait que l'efficacité clinique en termes de fluctuation motrice était évaluée de manière exploratoire via une analyse post-hoc ne permet pas d'établir de conclusions robustes sur ce critère. Tout en notant que le pourcentage de temps pendant lequel les patients présentaient un état off de parkinsonisme sévère entre 0 et 3 heures post-traitement était numériquement plus élevé sous LECIGIMON par rapport au DUODOPA, C'est 28,8 % *versus* 8,6 %. Pour finir, du fait que l'adhérence des patients au traitement par LECIGIMON avec une pompe portable spécifique associée par rapport à l'association DUODOPA avec une pompe portable existante n'a pas été évaluée. De même, aucune évaluation spécifique du maintien de l'adhérence au traitement lors de la transition entre les deux traitements n'a été réalisée, dans un contexte où le changement de pompe peut s'avérer contraignant pour les patients.

Comme je vous le disais, actuellement, il existe une spécialité en gel intestinal à base de levodopa et de carbidopa, qui est disponible. Il s'agit de la spécialité DUODOPA. Elle dispose d'une indication similaire à celle de LECIGIMON.

Pour ce dossier, les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de cette seconde demande d'inscription sont uniquement bibliographiques, avec deux publications de l'étude LCM 003 déjà évaluée lors de la première inscription, l'actualisation des données de tolérance de LECIGIMON depuis la précédente évaluation, également une étude observationnelle prospective suédoise ayant évalué LECIGIMON chez 21 patients de juin 2019 à janvier 2021. Mais il y a de nombreuses limites méthodologiques qui ne permettent pas de conclure formellement sur cette étude. Pour finir, il y a des données supportives issues de la littérature sur le DUODOPA et sur l'association orale de levodopa, carbidopa et entacapone, connue sous de STALEVO. Ces données ne concernent pas spécifiquement LECIGIMON, et du coup elles n'apportent pas de nouvelles informations sur la spécialité.

Je ne sais pas si vous avez des questions.

M. COCHAT, Président. - OK. *A priori*, pas de nouvel élément retenu. Il y a une contribution de patients, de France Parkinson

M^{me} SIMONIN, membre de la CT. - France Parkinson, c'est 9 000 adhérents. C'est une association agréée. Ils ont contribué. Sur les symptômes principaux, c'est lenteur, rigidité, tremblements. D'autres troubles moteurs comme le trouble de la marche, de l'équilibre, de la posture, de la voix, de la dégustation. La vie quotidienne est altérée. D'autres symptômes sont souvent mal objectivés par les médecins : c'est la fatigue excessive, les douleurs ressenties par la grande majorité des personnes malades, les troubles du sommeil sont également très fréquents, des troubles digestifs, également, des troubles urinaires et des troubles psychologiques cognitifs. Cela atteint tout de même pas mal la personne et son entourage.

Les principaux traitements, on en a parlé. Ils parlent des effets indésirables liés au traitement actuel, nausées, vomissements, hypotension orthostatique, mais aussi modifications comportementales avec de la jalousie exacerbée. Ils se sentent persécutés avec des comportements mégalomaniques, ce qui perturbe évidemment la vie familiale et sociale.

La vie professionnelle, ils sont fréquemment en arrêt de la vie professionnelle et de l'activité : plus de vie sociale, repli sur soi, isolement des familles, donc c'est très impactant.

Ensuite, les alternatives thérapeutiques, il y a la stimulation cérébrale profonde avec une opération chirurgicale, visant à implanter des électrodes, la pompe à apomorphine, dispositif d'injection sous-cutané en continu d'un agoniste dopaminergique et la pompe DUODOPA, dispositif d'injection intra-jéjunale d'un traitement à base de L-dopa.

Je vais passer sur la suite qui reprend les éléments que je viens de vous donner. Ils parlent aussi du poids de la pompe qui est important, 500 grammes, qui peut déséquilibrer les personnes qui sont en situation de déséquilibre déjà par leur maladie.

En conclusion, le LECIGIMON permettrait d'offrir tout de même une alternative à la DUODOPA en proposant un gel incorporant de l'entacapone et réduisant ainsi les dosages de L-dopa dans le gel. Les conséquences négatives de son utilisation sont essentiellement liées à la voie d'administration et à la pompe en elle-même, par sa taille et son poids.

J'en ai terminé.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci Catherine. Avez-vous des commentaires ? Michel, éventuellement.

M. CLANET, Vice-Président.- Simplement pour vous rappeler d'abord que l'utilisation de la pompe à DUODOPA est réservée à certains patients qui ont des grandes fluctuations, et l'apport directement par voie intra jéjunale, n'est pas uniquement lié à des troubles de la déglutition, mais est lié aussi à un essai de régularisation de la pharmacocinétique de la dopa. Nous avons déjà discuté lors de la réunion précédente de savoir s'il était pertinent, dans ce contexte particulier, d'apporter ce médicament.

Je vous rappelle que notre expert, Philippe Damier, avait considéré qu'effectivement, il n'était pas évident qu'il y ait nécessité et besoin d'avoir un médicament supplémentaire.

Le deuxième point, c'est qu'effectivement il peut y avoir un impact de cette voie, particulièrement du LECIGIMON, encore faut-il le démontrer et au moins démontrer que cela fait aussi bien que la DUODOPA, et pas uniquement sur un critère de pharmacocinétique. D'ailleurs, comme vous l'avez dit tout à l'heure, je vous rappelle que l'effet *off*, c'est-à-dire l'effet de blocage qu'il y a chez ces patients, dure plus longtemps avec ce médicament, tout au moins dans l'étude de pharmacocinétique, qu'avec la DUODOPA, c'était un peu moins long.

Il y aurait peut-être un intérêt, encore faut-il le démontrer, cet intérêt pouvant se trouver soit au niveau du médicament, soit au niveau de l'utilisation d'une pompe différente. Mais encore faut-il démontrer tout cela, et pas uniquement arriver avec une étude de pharmacocinétique.

Pour moi, aujourd'hui, je ne vois pas d'éléments particuliers qui nous amèneraient à changer notre avis précédent, qui avait déjà été parfaitement argumenté.

M. COCHAT, Président.- OK, merci. Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Comme le dit Michel, notre idée était de ne pas modifier le SMRI, mais je vous laisse voter maintien ou non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Maintien : 22

Non-maintien : 0

Abstention : 0

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et c'est un maintien à l'unanimité.

M. COCHAT, Président.- Merci. Je propose qu'on l'adopte sur table. Le chef de projet est d'accord ?

Un chef de projet pour la HAS.- Pas de problème de mon côté, mais étant donné que c'est un SMRI, vous voulez tout de même l'adopter sur table ?

M. COCHAT, Président.- C'est un deuxième SMRI, c'est peut-être mieux. Très bien.