



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 décembre 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 – Audition – Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à LECIGIMON.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit d'une audition.

(Matthieu Lamant, Gaëlle Tredan-Grosse et Marc Vérin rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames d'EUROGENERIC. Nous allons revoir ensemble le dossier LECIGIMON avec d'abord une présentation par notre chef de projet. Ensuite, nous vous laisserons quinze minutes de présentation, puis nous nous réserverons dix minutes de questions.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous, nous recevons en audition le laboratoire EG LABO pour la deuxième demande d'inscription de la spécialité LECIGIMON qui est une association de trois principes actifs, la lévodopa, la carbidopa et l'entacapone en gel intestinal, 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 fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévère, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens par voie orale n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

Pour vous rappeler en substance les éléments ayant motivé la décision de la commission lors du premier examen de la spécialité, la commission avait donné un SMR insuffisant compte tenu des données limitées issues uniquement d'une étude de pharmacocinétique versus DUODOPA, réalisée à court terme sur 2 jours et sur un faible effectif de patients, avec 11 patients. Le SMR insuffisant avait été maintenu en audition.

Le laboratoire a effectué une deuxième demande d'inscription dans l'indication concernée que vous avez examinée le 9 novembre dernier avec de nouvelles données bibliographiques afin d'étayer le rapport efficacité/effets indésirables de LECIGIMON. Parmi les données présentées par le laboratoire dans le cadre de cette seconde demande d'inscription, les données d'efficacité ont été de faible niveau de preuve : une étude observationnelle suédoise monocentrique avec un faible effectif de patients et des limites en termes de transposabilité à la pratique française.

Il y avait également des données supportives issues de la littérature sur le gel intestinal associant lévodopa et carbidopa, commercialisé sous le nom de DUODOPA, et sur l'association orale de lévodopa, carbidopa et entacapone commercialisée sous le nom de STALEVO, mais ne concernant pas la spécialité LECIGIMON.

Au total, seules les données de tolérance actualisées issues du suivi de pharmacovigilance ont été jugées pertinentes et prises en compte par la commission. Par conséquent, lors de ce second examen, vous avez considéré qu'en l'absence de nouvelles données pertinentes, les incertitudes soulevées par la commission lors de la première demande d'inscription de

LECIGIMON persistaient et que la place de LECIGIMON dans la stratégie de prise en charge ne pouvait être établie. Vous avez donc maintenu un SMR insuffisant.

Pour son audition, le laboratoire fait de nouvelles revendications en termes de SMR et d'ASMR. Je laisse la parole au laboratoire.

Gaëlle Tredan-Grosse.- Merci beaucoup. Je me présente, je suis Madame Gaëlle Tredan-Grosse, Directrice des affaires réglementaires et pharmacien responsable intérimaire au sein du laboratoire EG LABO. Nous serons trois présentateurs : moi-même, Monsieur Lamant qui est notre Directeur business development au sein des laboratoires EG LABO, et le professeur Vérin qui est le fondateur du centre expert Parkinson du CHU de Rennes.

DUODOPA, qui est une association de lévodopa et carbidopa, est actuellement le seul antiparkinsonien autorisé en France qui peut être administré par voie intestinale continue. À ce titre, DUODOPA est la seule alternative à LECIGIMON, que nous vous présentons aujourd'hui, dans l'indication d'AMM. L'intérêt de santé publique de LECIGIMON est tout d'abord l'association de trois principes actifs très connus, lévodopa, carbidopa et entacapone, par voie duodénale.

C'est une nouvelle alternative importante pour nous et pour les patients qui répond au besoin actuellement partiellement couvert par DUODOPA. Nous avons un besoin qui a été exprimé par les médecins — et nous entendrons le Docteur Vérin — et également exprimé par les patients, vous avez reçu la contribution de l'association France Parkinson à ce sujet.

LECIGIMON améliore vraiment la qualité de vie. Nous avons donné l'étude LSM-003, qui est l'étude pharmacocinétique de l'AMM, qui démontre que les patients traités avec LECIGIMON peuvent obtenir des effets équivalents à DUODOPA en recevant en moyenne des doses inférieures de 30 % par rapport à la dose de lévodopa.

Cela permet donc vraiment de minimiser la taille et le poids de la pompe d'administration et ainsi d'améliorer la commodité d'utilisation pour les patients en utilisant vraiment un dispositif d'administration plus pratique et plus facile à transporter. Compte tenu de ces informations, nous sollicitons de nouveau une inscription aux collectivités pour notre spécialité LECIGIMON, avec un SMR important, comme DUODOPA, et une ASMR de niveau V versus DUODOPA.

Parmi les données soumises lors de la première donnée, nous n'avions soumis que des données relatives à l'étude de pharmacocinétique LSM-003. Lors de l'audition du 30 mars dernier, nous avons expliqué le rationnel de cette étude et son design. Nous avons répondu également que la réponse au traitement était évaluée par rapport au score TRS et fait un focus sur les périodes off selon les cohortes. C'était des questions qui avaient été soulevées par la commission.

Les données de tolérance ont été fournies post-commercialisation jusqu'au 1^{er} février 2021 et avaient vraiment montré que le profil de tolérance était similaire à celui de DUODOPA pour LECIGIMON. Nous avons également présenté la praticité de la pompe et l'intérêt pour la qualité de vie des patients. Au final, le vote de cette audition avait été de 8 voix pour un SMR suffisant contre 10 voix pour un SMR insuffisant, donc le résultat avait été quand même serré.

Nous avons soumis une nouvelle demande pour notre demande d'inscription LECIGIMON en juin dernier et nous avons fourni de nouvelles données cliniques par rapport au dossier initial, à savoir des précisions sur les éléments initialement déposés concernant l'étude LSM-003 concernant le design et les résultats de celle-ci, et les rapports des évaluations des autorités européennes et françaises. Il est à noter que LECIGIMON est remboursé et commercialisé dans tous les pays nordiques, en Allemagne, en Belgique, en Autriche, en Espagne, donc pratiquement tous les pays européens. Il n'y a que la France qui pour le moment n'a pas donné son « go » pour le remboursement et la commercialisation en Europe.

Nous avons fourni deux publications relatives à cette étude, Senek et al. 2016 et 2020 qui n'avaient pas été initialement soumises au dossier. Nous avons également versé de nouvelles données de qualité de vie, à savoir sur la praticité de la pompe, sur des données de l'étude clinique observationnelle publiée par Öthman en 2021, et des données issues du registre suédois de la maladie de Parkinson. Nous avons également donné, avec le premier PSUR de 2018 à 2021, toutes les données de tolérance qui confirment un profil de tolérance de LECIGIMON qui est similaire à DUODOPA.

Je donne maintenant la parole à Monsieur Lamant, qui va vous présenter les nouvelles données cliniques insuffisamment prises en compte pour l'examen de notre demande.

Mathieu Lamant. - Bonjour à tous. Merci, Gaëlle. À l'heure actuelle, il n'y a qu'un seul produit par voie duodénale disponible sur le marché, DUODOPA, mais il présente un inconvénient majeur, qui est la taille et le poids de la pompe, qui n'ont pas changé depuis les années 1990. De nombreuses études ont montré que jusqu'à 40 % des patients éligibles atteints de la maladie de Parkinson ne reçoivent pas DUODOPA à cause de problèmes liés à la taille et au poids de la pompe, qui est trop lourde et encombrante et qui entraîne des douleurs chez les patients.

Aujourd'hui, les patients éligibles à DUODOPA rejettent souvent la thérapie en raison de la taille et du poids du système de la pompe. Il n'existe aucune alternative par voie duodénale, et c'est pour cela que nous proposons le LECIGIMON.

Nous avons soumis une étude clinique observationnelle qui a été publiée par Öthman en 2021. L'évaluateur l'a blâmée d'un revers de la main, mais nous pensons qu'elle est importante, donc nous allons vous la détailler. C'est une étude qui a été menée chez les premiers patients traités par LECIGIMON à l'hôpital d'Uppsala en Suède entre juin 2019 et janvier 2021. Elle concernait 24 patients. 21 patients étaient finalement évalués dans cette cohorte. Ce nombre est significatif quand on sait qu'il y a actuellement environ 70 patients initiés sous DUODOPA chaque année en France. 21 patients est un nombre suffisamment significatif pour prendre en compte cette étude.

L'âge médian des patients était de 71,5 ans avec une durée médiane depuis le diagnostic du début de Parkinson de 15,5 ans, ce qui est similaire au profil des patients qui seront potentiellement traités par LECIGIMON. Cette étude est donc tout à fait transposable à la pratique française.

Par ailleurs, la moitié des patients de cette étude étaient traités par DUODOPA, ce qui permet d'évaluer le switch entre DUODOPA et LECIGIMON. Les doses quotidiennes de lévodopa avant

le traitement étaient de 1 210 milligrammes. En début de traitement avec LECIGIMON, elle était de 1 040 milligrammes, et à la fin de l'étude elle était de 1 080 milligrammes. On retrouve la même tendance sur les doses médianes de LÉVODOPA, qui passent de 1 523 milligrammes à 1 365 milligrammes. C'est là qu'on retrouve la baisse de la dose de LÉVODOPA administrée aux patients grâce à la meilleure biodisponibilité du produit du fait de la présence d'entacapone.

Quels sont les résultats ? C'est sur l'efficacité perçue par le patient sous LECIGIMON sur les symptômes de la Maladie de Parkinson. À gauche, vous avez un graphique. En bleu, ce sont les patients précédemment traités par DUODOPA et en orange ceux qui étaient précédemment sous traitement oral. Sur l'ensemble des patients, il n'y a pas de changement ou il y a une amélioration des symptômes pour 18 patients sur 21. Pour les patients qui étaient traités précédemment par DUODOPA, pour 9 d'entre eux il n'y a pas de changement ou une amélioration des symptômes. Par ailleurs, la capacité à effectuer des activités quotidiennes s'améliorait pour 12 sur 21 patients et la qualité de vie était améliorée sur 13 des 21 patients.

En ce qui concerne la pompe, 100 % des patients considéraient que la pompe était meilleure avec LECIGIMON qu'avec DUODOPA. 82 % ont considéré qu'elle était plus facile d'utilisation et que le changement de cassette était plus facile. On voit bien là que le switch n'est pas du tout un problème, en sachant que les tubulures sont tout à fait compatibles entre DUODOPA et LECIGIMON. Il n'y a pas besoin de réopérer le patient, le patient peut switcher d'un produit à l'autre du jour au lendemain sans problème. Ce sont les mêmes connectiques. La pompe est donc clairement un avantage et non pas un inconvénient, contrairement à ce qui avait été dit précédemment.

Même si la qualité de vie n'a pas été évaluée au cours de l'étude de pharmacocinétique, les données en vie réelle d'Öthman montrent que la majorité des patients sous LECIGIMON signalent une amélioration de leur capacité à effectuer des activités quotidiennes et une amélioration sur leur autoévaluation de qualité de vie, et la majorité des patients précédemment traités par DUODOPA considèrent la nouvelle pompe LECIGIMON comme améliorée, à la fois en termes de taille, de facilité d'utilisation et de changement de cassette.

Ensuite, nous avons les données qui viennent du registre suédois de la maladie de Parkinson. Ce sont des données sur les 21 premiers patients qui ont été enregistrés sur ce registre et qui ont été soumis au PDQ-8, le questionnaire sur la qualité de vie de la maladie de Parkinson. Le résultat, c'est un score passant de 12,3 avant LECIGIMON à 10,7 après début du traitement, soit une amélioration passant de 38 % à 33 %, c'est-à-dire une amélioration de stade III à stade I dans la classification de Hoehn et Yahr. Une amélioration d'un stade dans cette classification est considérée comme un changement cliniquement approprié équivalent à 0,2 QALY. L'amélioration la plus prononcée concerne les activités du quotidien et la stigmatisation. Les données préliminaires issues du registre suédois permettent donc de confirmer l'amélioration de la qualité de vie des patients sous LECIGIMON.

Je laisse maintenant la parole au Professeur Vérin, qui va vous détailler l'intérêt clinique de LECIGIMON.

Marc Vérin. - Bonjour, je m'appelle Marc Vérin, je suis neurologue au CHU de Rennes, PU-PH. Je suis clinicien avant tout. Je m'occupe de dispositifs depuis 30 ans. Cela fait 30 ans que nous

mettons en place des stimulations cérébrales profondes, 25 ans pour les pompes à morphine, et depuis 20 ans DUODOPA. Je crois que nous étions les premiers en France à l'utiliser. Nous avons plus de 2 000 patients pris en charge désormais.

J'étais extrêmement surpris de la première expertise. Quand j'ai vu sur le verbatim qu'il s'agissait de mon collègue et ami Philippe Damier, qui au CHU de Nantes s'occupe de CIC mais ne met pas en place DUODOPA, je comprends pourquoi les assertions qui ont été mises en avant sont fausses et ne viennent pas du terrain. L'idée que les données suédoises ne sont pas transposables en France est totalement fausse. Il faut dire que c'est mon collègue Dag Nyholm qui a créé DUODOPA en Suède il y a plus de 20 ans, et cela voudrait dire que nous n'aurions pas DUODOPA en France, ce qui n'est évidemment pas le cas.

D'autre part, c'est le même Dag Nyholm qui depuis 20 ans, comme nous, peste contre la taille de cette fameuse pompe DUODOPA. C'est donc lui qui a pris l'initiative d'adapter à une nouvelle petite pompe qui est désormais celle de LECIGIMON. L'idée que l'on ne puisse pas adapter LECIGIMON à la sonde DUODOPA est totalement fausse. D'ailleurs, nous avons des sondes en France non pas fournies par ABBVIE, mais des sondes spéciales MIC-KEY qui sont beaucoup plus adaptées pour les patients et beaucoup plus esthétiques, et elles sont parfaitement compatibles au système LECIGIMON, aussi bien celle d'ABBVIE que la MIC-KEY. Là aussi, cette histoire d'incompatibilité est totalement fausse.

J'étais aussi surpris du fait qu'il n'y ait pas de prise en compte par la commission de la qualité de vie des patients, ce qui pour nous est essentiel. Comme nous l'avons dit tout à l'heure, il y a une quantité de patients qui sont en attente de DUODOPA et qui refusent DUODOPA à cause de la taille de la pompe. Là aussi, j'étais surpris que les données retour patient de France Parkinson, qui est quand même l'association française la plus en pointe et qui est très représentative des patients, n'aient pas été pris en compte. C'est de petite taille et de petit poids, c'est évident. C'est deux fois et demie plus petit que la pompe DUODOPA.

Comme je vous l'ai dit, pour des patients qui ont une maladie évoluée et qui pour certains d'entre eux ont une dystonie axiale en flexion, c'est sûr que le poids de la pompe d'actuellement 500 grammes pour DUODOPA a un rôle majeur pour aggraver les choses. Nous sommes donc dans l'attente depuis vingt ans d'une taille plus petite.

L'élément qui est aussi très important, c'est le multidébit parce que la quantité de dopamine dont on a besoin l'après-midi est souvent supérieure à celle du matin. Or, actuellement, avec la pompe DUODOPA, vous êtes obligés d'aller directement sur la pompe pour changer le débit, il n'y a pas de débit programmable. Imaginez un patient qui a des troubles moteurs et des troubles cognitifs. C'est impossible pour lui de changer le débit de la pompe. On est donc obligé de faire venir spécialement une infirmière pour changer le débit de la pompe en milieu d'après-midi, ce qui est aberrant et coûte très cher.

L'intérêt avec cette pompe multidébit qu'on a maintenant avec LECIGIMON, c'est que c'est exactement la même que celle qu'on utilise depuis vingt ans avec l'APOMORPHINE. C'est la pompe CRONO PAR. Les patients qui passeront d'APOMORPHINE au système intrajéjunal, et c'est d'ailleurs l'indication majeure actuellement, auront la même pompe, ce qui d'un point de vue cognitif et praticité est beaucoup plus pratique.

On va aussi clairement vers la mise en route des pompes à domicile. C'est déjà le cas pour la pompe APOMORPHINE. On a montré que c'était meilleur en termes de qualité de vie et bien meilleur en termes de coûts. Ce sont 15 000 euros gagnés par patients. On va donc vers la même démarche pour le système intrajéjunal. Vous imaginez bien qu'avec une petite pompe multidébit, ce sera beaucoup plus facile de mettre en route.

Par ailleurs, c'est un ASMR V qui est demandé. Je n'y connais pas grand-chose, mais de ce que j'ai compris, c'est que c'est moins cher que DUODOPA, donc si on peut faire mieux avec moins cher, ce serait assez incompréhensible que la France ne bénéficie pas de ce traitement.

J'étais à Francfort le 3 décembre dernier à une réunion mondiale sur la maladie de Parkinson et tous mes collègues européens à qui j'ai raconté que le système intrajéjunal LECIGIMON n'était pas disponible en France me regardaient avec des yeux ronds. Nous avons été en avance en France pour la maladie de Parkinson, nous avons développé la stimulation cérébrale profonde, nous l'avons même inventée. Nous sommes le pays au monde où on utilise le plus de pompes APOMORPHINE avec 4 000 patients actuellement, ce qui est largement la plus grande utilisation dans le monde, et nous allons nous retrouver dans les derniers en ce qui concerne le système intrajéjunal.

Tant pis, on peut être moins bon, mais il est un peu dommage de perdre cette capacité à être sur le devant, comme nous avons l'habitude de l'être pour la maladie de Parkinson. Je vous remercie.

Gaëlle Tredan-Grosse.- Merci beaucoup pour cette présentation, Professeur Vérin. Nous avons fini notre présentation. Nous pouvons maintenant répondre à vos questions.

Pierre Cochat, Président.- Parfait, le temps est parfaitement respecté. Y a-t-il des questions ?

Moi, j'ai un premier commentaire. Aussi bien Madame Tredan-Grosse que Monsieur Lamant et que Monsieur Vérin, vous nous avez surtout vanté les avantages et l'intérêt de la pompe. Sommes-nous d'accord ? Ce que j'ai retenu, c'est quand même surtout cela. J'en suis d'ailleurs convaincu, mais on parle de la pompe plus que du médicament.

Marc Vérin.- Le lévodopa-carbidopa-entacapone, cela fait 20 ans qu'on l'utilise, cela s'appelle le STALEVO. Cela marche mieux que le SINEMET, lévodopa-carbidopa. Ce n'est pas une nouveauté.

Gaëlle Tredan-Grosse.- Mais pas par voie duodénale. Il n'y a pas cette triple association par voie duodénale. À l'heure actuelle, il n'y a que DUODOPA qui a les deux molécules, mais pas l'entacapone qui est pris par voie orale. La triple association par voie duodénale est uniquement chez LECIGIMON.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais encore une fois, voie duodénale veut dire dispositif.

Gaëlle Tredan-Grosse.- Non, puisque c'est l'association du médicament. Le LECIGIMON, c'est l'association des trois produits. Vu que les trois sont par voie duodénale, c'est ce que nous expliquions par rapport à DUODOPA, on diminue de 30 % la dose de lévodopa, ce qui permet que la pompe soit plus petite. Je pense que c'est quand même aussi un intérêt puisqu'il y a des problèmes de déglutition sur ces patients et pour prendre l'entacapone qui est souvent

prise par voie orale, c'est très difficile par ces patients. Cette triple association par voie duodénale est quand même une nouvelle alternative pour les patients qui n'existe pas.

Marc Vérin.- L'entacapone existe par voie orale, cela s'appelle le COMTAN. C'est un énorme comprimé qui finit souvent dans la trachée.

Gaëlle Tredan-Grosse.- Voilà. Il est très difficile pour ces patients à prendre. C'est cette triple association qui permet également une diminution de la dose de lévodopa, puisqu'on sait que l'entacapone diminue cette dose-là, et de ce fait, cela engendre aussi la diminution de la pompe, mais c'est par conséquence.

Notre produit, le LECIGIMON, est bien l'association des trois produits par voie duodénale. L'un ne va pas sans l'autre, en fait, et on le voit. Même le dispositif de DUODOPA ne va pas sans le produit, et nous également, sauf que nous avons les trois molécules. Pour eux, la troisième molécule est par voie orale, pour nous c'est par voie duodénale. Cette triple association permet une forte diminution, et du coup également un dispositif plus léger et plus facile pour les patients.

C'est vrai que c'est une association globale donc on ne peut pas définir uniquement LECIGIMON par cette triple association. C'est aussi le mode d'administration qui permet également une qualité de vie améliorée pour les patients.

Marc Vérin.- L'intérêt du système intrajéjunal, c'est qu'on peut mettre tout le traitement dans la sonde. Chez des patients qui ont une maladie de Parkinson évoluée, qui ont des soucis de déglutition, comme cela a été souligné, c'est un point extrêmement intéressant. Il ne faut pas leur remettre des comprimés alors qu'ils ont déjà l'intrajéjunal ou qu'ils vont l'avoir, et c'est bien souvent pour cela qu'on met le système intrajéjunal. C'est parce qu'il y a un souci de déglutition.

Pierre Cochat, Président.- Merci Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais vous poser une question sur votre stratégie d'évaluation parce que ce qui nous a aussi un peu chagrinés, c'est le nombre de malades pour lesquels on a une évaluation de cet ensemble. Je voulais savoir pourquoi, alors que comme vous l'avez largement souligné tous les trois ce n'est pas une maladie rare, nous disposons d'aussi peu de données. Pourquoi n'avez-vous pas conduit un essai un peu plus ambitieux pour évaluer votre médicament ?

Gaëlle Tredan-Grosse.- Pour répondre à la première question, comme nous l'avons dit, ce sont des molécules très connues. Nous sommes un princeps, mais qui est à la limite d'un générique puisque ce sont des molécules très connues. Il y avait suffisamment d'études déjà menées. Il n'y a pas beaucoup de patients à ce stade très avancé. Mon collègue Monsieur Lamant l'a dit, nous avons 70 patients à l'année en France à ce stade-là, donc il est quand même assez compliqué de mener une étude.

Je pense que les bioéquivalents tels que vous les définissez sont sur des pathologies oncologiques, etc., avec une multitude de patients. On n'est pas dans les mêmes méthodologies. Nous avons déjà expliqué lors de toutes les auditions le rationnel de l'étude

de PK. Notre AMM a été évaluée dans tous les pays européens et n'a jamais été remise en cause en termes de méthodologie. C'est vrai que nous sommes très surpris d'autant de méfiance sur les méthodologies employées et pourtant validées dans les autres pays européens.

Mathieu Lamant.- Pour compléter, nous avons actuellement une étude multicentrique observationnelle qui s'appelle ELEGANCE qui est en cours sur plusieurs pays, sur l'usage réel de LECIGIMON, qui a commencé dans les pays où le produit est commercialisé et dans laquelle la France sera incluse si nous pouvons lancer le produit, et qui inclura 300 patients.

Marc Vérin.- Pour tout dire, j'ai plusieurs dizaines de patients en attente.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Avez-vous d'autres questions ou commentaires ?

Gaëlle Tredan-Grosse.- Je voudrais quand même ajouter que, comme nous le disions, ce produit est disponible actuellement dans tous les pays européens actuellement et que nous considérons qu'il y aura peut-être une perte de chance pour les patients français. Nous ne comprenons pas cette position vis-à-vis de notre évaluation. Je pense qu'il est important que ce produit puisse être accessible à des patients qui l'attendent.

Pierre Cochat, Président.- Nous nous en doutons, si vous êtes là.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Puis-je faire un tout petit commentaire ? On sent qu'il y a peut-être des incompréhensions dans la façon d'évaluer. Il n'y a pas de méfiance vis-à-vis du médicament de la part de la commission. Je m'exprime en mon nom, mais je pense que le sentiment est partagé. L'évaluation de la commission de transparence se conforme à une doctrine d'évaluation qui est publique. Simplement, l'évaluation qui a été faite suivant les mêmes règles que les autres médicaments, s'est conformée à la doctrine d'évaluation qui prend en compte la qualité de la démonstration, la quantité d'effet, la pertinence clinique des critères de jugement, etc., que vous connaissez.

Ce n'est pas du tout une méfiance. Nous comprenons qu'il y a une présomption du fait que ce soit un bénéfice d'avoir une pompe plus légère et plus pratique. Néanmoins, nous sommes obligés, par souci d'équité aussi vis-à-vis des autres médicaments évalués, de nous conformer à une doctrine d'évaluation. Je pense qu'il est important de dire qu'il n'y a pas de méfiance particulière. Nous évaluons des données conformément à une certaine doctrine d'évaluation comme pour tous les médicaments qui font cette demande. La CNEDiMTS a probablement une autre doctrine d'évaluation.

Marc Vérin.- DUODOPA a été accepté sans aucune étude contrôlée à l'époque parce que les patients en avaient besoin et ce sont les cliniciens qui en ont exprimé les besoins, se faisant les avocats des patients. Aujourd'hui, si vous voulez, c'est la même chose. Nous sommes bloqués avec DUODOPA parce que les patients refusent une pompe aussi grosse donc il faut que nous passions à autre chose, que nous avancions et que nous suivions nos collègues européens. Cela me paraît aberrant, si vous voulez, en tant que clinicien et ayant tous les patients derrière. Je n'ai aucun intérêt dans rien sauf pour les patients.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est un peu agressif, la façon dont vous vous exprimez, Monsieur.

Marc Vérin.- Oui, mais imaginez que j'ai des dizaines de patients derrière moi et je pense à leur douleur quotidienne.

Pierre Cochat, Président.- Nous aussi. Nous sommes tous là pour cela, sachez-le.

Marc Vérin.- Tant mieux.

Pierre Cochat, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Nous vous remercions pour vos présentations et vos réponses à nos questions, bonne journée à tous.

(Matthieu Lamant, Gaëlle Tredan-Grosse et Marc Vérin quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- C'est la première fois depuis mon début de mandat que j'ai un laboratoire qui est d'emblée aussi agressif ou virulent. C'est surtout l'expert. Je comprends tout à fait son vécu et la raison pour laquelle il a réagi comme cela, mais c'est vrai que comme l'a souligné Patrick, cela aurait pu se passer différemment sur la forme.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Oui, mais cela a un peu l'avantage d'apparaître extrêmement sincère.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je suis d'accord. C'est aussi l'intérêt des auditions, c'est la porte ouverte à ce genre de choses et c'est le but. Nous avons plusieurs questions ou commentaires. Francis ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- Au-delà de la forme, la question est que l'innovation, comme tu l'as dit, Pierre, est surtout sur la pompe. Sont-ils obligés de passer par notre commission dans la mesure où le médicament n'est pas innovant ? Finalement, c'est une innovation technologique.

Pierre Cochat, Président.- Je suis bien d'accord. Je veux bien que Sophie nous aide un peu là-dessus, j'avoue que je réagis tout à fait comme toi, Francis. Tous les avantages, de ce que j'ai compris, viennent principalement de la pompe, et si j'ai bien compris aussi, la pompe n'est pas fabriquée par eux mais par une autre société.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je vais laisser les chefs de projet compléter, mais l'ensemble a le statut de médicament. Ils ont donc déposé un dossier de prise en charge au niveau de la CT.

Pierre Cochat, Président.- L'ensemble ? Je ne comprends pas bien. Si ce sont deux sociétés différentes, comment peut-on parler d'un ensemble qui a un statut de médicament ? Je ne comprends pas cela.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce n'est pas l'ensemble qui a un statut de médicament, c'est bien la cassette contenant les trois principes actifs, lévodopa, carbidopa et entacapone, qui a le statut de médicament. Le problème est qu'au niveau du RCP, ils précisent que LECIGIMON doit être administré exclusivement au moyen de la pompe CRONO LECIG, qui est la petite pompe qui vous a été présentée. Le problème vient de là. Le conditionnement du médicament

ne se fait pas avec la pompe. Ce sont bien deux choses distinctes. Elle n'est pas contenue dans le conditionnement de LECIGIMON.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pourquoi l'évaluation de la pompe n'est-elle pas passée par la commission des dispositifs ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est une pompe ancienne. Il nous a rappelé qu'elle était déjà utilisée pour l'APOMORPHINE depuis des années et des années.

Francis Bonnet, membre de la CT.- D'ailleurs, on peut s'étonner parce que des pompes comme cela, il y en a pour de multiples usages et on peut même s'étonner que cette « innovation » ne soit pas arrivée plus tôt dans le domaine du Parkinson. On pourrait même se demander, avec la carbidopa, s'ils ne pourraient pas utiliser une autre pompe aujourd'hui.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est peut-être parce que le marché n'était pas très important et il n'y avait pas énormément d'incitation pour les industriels à faire cela. Cela explique peut-être aussi l'absence de méthodologie. On est plus en face d'une innovation portée par une pratique clinique.

Pierre Cochat, Président.- Oui, j'ai bien compris, et je suis complètement sensible à la praticité pour les patients, le poids et la façon de régler les débits mentionnée par l'expert. C'est vrai que c'est important, mais nous ne sommes plus sur un médicament. C'est ce qui me met mal à l'aise. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Pendant l'audition j'avais levé la main puis je l'avais baissée dans la mesure où en fait, c'est vrai que le différentiel majeur porte sur la pompe, mais si je comprends bien, il y a également un autre différentiel qui est l'entacapone administré par voie duodénale au lieu d'être administré par la bouche sous la forme d'un gros comprimé. C'est peut-être cela qui explique ce mariage. Moi, en tout cas, je suis très sensible aux arguments de l'expert du terrain. Manifestement, la taille, le poids et la programmabilité sont des éléments importants.

Pierre Cochat, Président.- C'est sûr, mais encore une fois, on n'est pas sur le médicament. J'avoue que je suis très, très mal à l'aise.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je pense que le médicament, c'est parce qu'il y a l'entacapone. C'est la différence par rapport à DUODOPA, me semble-t-il.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais ce n'est pas l'élément qu'ils ont mis en avant.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Tout à fait, mais si par exemple on ne prenait que le DUODOPA et qu'on l'administrerait par cette pompe, cela fait qu'il resterait – si j'ai bien compris ce que disait l'expert – à avaler le gros comprimé d'entacapone.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense qu'il ne faut pas le voir comme cela, si je peux prendre la parole pour expliciter cela. Il y a deux points que je voudrais mentionner. Le premier point, c'est effectivement le manque d'amabilité vis-à-vis de son confrère évaluateur de notre collègue aujourd'hui.

La chose importante qu'il a dite, c'est qu'à partir du moment où vous mettez ces médicaments dans le jéjunum, donc la DUODOPA, cela suffit à répondre à l'effet thérapeutique.

Il avait dit qu'on n'avait pas besoin d'un médicament en plus avec l'entacapone, mais que si on ajoute l'entacapone, à ce moment-là, on peut diminuer la quantité de DUODOPA qu'on va apporter, parce qu'il n'y a pas un mais deux inhibiteurs, et à ce moment-là cela réduit la taille, et on peut mettre le produit dans la petite pompe.

Sur le plan de l'efficacité thérapeutique, on va avoir la même efficacité, mais avec un moindre volume. Par conséquent, on peut utiliser la petite pompe. L'intérêt majeur est donc quand même la pompe. Après, il nous dit, et je pense qu'on peut l'entendre, qu'avoir une petite pompe est mieux que d'en avoir une grosse, et que si on mettait le DUODOPA dans une petite pompe, comme le disait Serge, il faudrait ajouter l'entacapone par la bouche pour pouvoir mettre des quantités plus petites, puisque pour la DUODOPA il faut des quantités plus grosses.

Après, nous n'avons absolument pas d'étude comparative ou d'étude qui aurait pu être faite de façon simple pour démontrer que la qualité de vie était meilleure avec cette petite pompe qu'avec la grosse, même si on peut l'entendre.

Pierre Cochat, Président.- Pour reformuler ce que tu viens de dire, c'est l'adjonction d'entacapone qui permet de réduire le volume et donc la taille de la pompe.

Michel Clanet, Vice-Président.- Voilà, c'est clair.

Pierre Cochat, Président.- Si c'est cela, c'est important.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Et cela permet de diminuer la dose de dopa, parce que c'est important d'arriver à la diminuer pour diminuer les effets secondaires.

Michel Clanet, Vice-Président.- Pour avoir la même efficacité, puisqu'en fait, avec l'entacapone, la durée de l'efficacité de la dopa est plus longue, puisqu'on la détruit moins.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Ne peut-on pas imaginer que le fait que ce soit délivré dans le duodénum-jéjunum soit un peu un équivalent de forme galénique particulière ? Je pousse, je fais expé.

Michel Clanet, Vice-Président.- La DUODOPA, c'est pareil, elle est dans le jéjunum aussi. Toutes les deux sont des administrations intrajéjunales, l'une avec une grosse pompe, et l'autre avec une pompe plus petite puisqu'on diminue la quantité. Je pense que le fait d'avoir une pompe plus petite peut en effet avoir un impact sur la qualité de vie des gens, c'est sûr.

Pierre Cochat, Président.- Il y a la taille et la maniabilité, de ce que j'ai compris.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Il y a quand même la dose de dopa qui est diminuée. Je pense que c'est le plus important. Non ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais tout cela ce sont des considérations théoriques.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Nous n'avons pas la preuve, tu as raison, mais c'est important de donner le moins possible de dopa chez ces patients.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais cela revient à dire qu'il suffit de venir avec un concept, et puis cela marche.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Est-ce que pour ce type de produit nous avons besoin d'essais comparatifs de phase 3 extrêmement compliqués ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Nous ne demandons pas cela, mais là, il n'y a des données que sur 11 malades.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- L'étude pharmacocinétique est sur 21 malades. Ensuite, il y a l'étude observationnelle suédoise, dont on peut penser ce qu'on veut, mais qui a au moins le mérite d'apporter une certaine forme de comparaison. Vous avez peut-être été un peu irrité par la présentation de l'expert que je connais bien, qui est naturellement un homme très courtois et qui est surtout très proche des besoins des patients et des besoins des associations.

Pierre Cochat, Président.- Nous l'avons bien senti, oui.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Ce qu'il exprime là, parce que je l'ai vécu à titre personnel chez des proches, c'est que ce type de traitement avec la pompe actuelle utilisée pour le DUODOPA est extrêmement difficile au quotidien. Il faut voir le produit comme l'association d'un médicament et d'un device.

Le device n'est pas un device nouveau parce qu'il est utilisé dans d'autres indications depuis longtemps. Indiscutablement, il apporte une maniabilité plus facile et je pense que ce doit être pris en compte avec les problèmes de meilleure disponibilité aussi du trio qui est apporté sous une forme unique au niveau du duodénum. Cela me semble donc être un progrès. Ce n'est pas un progrès majeur, mais c'est un progrès certain par rapport à l'existant.

Pierre Cochat, Président.- Je suis totalement de ton avis et sans réserve, Jean-Claude, si ce n'est que nous n'avons pas le niveau de démonstration de la supériorité et c'est le problème. Il y a le niveau que nous avons tous compris et auquel nous adhérons tous, il me semble, mais il y a les commentaires de Sylvie que nous ne pouvons pas mettre de côté.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Tout à fait.

Michel Clanet, Vice-Président.- Finalement, c'est quand même le dispositif, c'est ce qui est un peu gênant aussi. Il y a effectivement la praticité, mais n'aurions-nous pas pu avoir un truc avec une qualité de vie, une comparaison ? Nous n'avons même pas cela. C'est dommage et j'entends bien que les patients sont mieux avec la petite pompe. Si nous devons évaluer les choses comme cela, c'est clair.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ce produit ne relève-t-il pas de l'intercommission CNEDiMTS ?

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est ce que nous nous étions dit aussi.

Pierre Cochat, Président.- Cela ne changera rien.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- La pompe n'est pas non plus nouvelle.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Le but de l'intercommission est d'évaluer l'association d'un device et d'un médicament.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je pense que ce n'est pas faisable parce que le laboratoire n'est pas le fabricant de la pompe. Je ne pense pas que l'intercommission soit possible dans ce cas.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Vous avez vraiment à vous prononcer sur le versant médicament. En vous écoutant, je voulais rappeler un point de la doctrine au niveau de l'ASMR. Il y a la possibilité, dans le 6.1, de prendre en compte les améliorations des conditions de soins potentielles. Je vous lis le petit paragraphe.

« Les améliorations potentielles des conditions de soins, liées par exemple à des modalités nouvelles d'administration, de galénique, de suivi, sont prises en compte par la CT lors de ces évaluations. Elles peuvent conduire à une valorisation de l'ASMR lorsqu'une modification majeure des conditions de soins est démontrée ou attendue par la CT ».

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est important.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Il y a le mot « démontré ».

Clémence Basse, membre de la CT.- C'est « démontré ou attendu ».

Michel Clanet, Vice-Président.- Est-ce sur le SMR ou l'ASMR ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est sur l'ASMR.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais rapporter un point. Avec l'autre chef de projet, nous avons traité les données qui ont été fournies par le laboratoire et comme cela a été souligné par Etienne, notre évaluation repose sur les données cliniques ayant été fournies. Je rappelle que nous avons un premier expert lors de l'examen de ce dossier, qui a rédigé un rapport et qui avait souligné notamment les aspects qui sont discutés. Je vous rappelle que nous devons nous prononcer sur le médicament, l'association des trois molécules, et il y a des discussions sur la pompe. Je rappelle un élément qui a été souligné par notre expert.

L'intérêt que cela représente pour le patient est d'avoir une dopa gérée par voie jéjunale un peu plus biodisponible sans avoir à prendre de l'entacapone per os. L'avantage selon le laboratoire est qu'il y a un volume moindre de dopa administré, ce qui 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 vraiment une pompe millimétrique, ce qui ne sera pas le cas même si le volume est moindre. »

Je voulais simplement souligner que notre expert était un expert pertinent pour ce dossier, contrairement à ce qui a été soutenu, et que des aspects ont été également évoqués par lui sur ce versant-là.

Michel Clanet, Vice-Président.- Cet expert est l'une des personnes reconnues également dans la prise en charge des patients.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais Vérin aussi. Vérin est quand même un grand nom dans le Parkinson.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, mais Philippe est aussi quelqu'un de très reconnu. Il y a des appréciations un peu différentes. Ceci étant, c'est finalement le dossier qui est vraiment léger.

Pierre Cochat, Président.- Dans la pompe, ce dont ne parle pas l'autre expert, en tout cas je ne m'en souviens pas, c'est l'utilisation qui semble beaucoup plus pratique d'après ce qu'ils disent.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est ce qui est dit, oui.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est ce qui est dit. Nous sommes d'accord qu'il n'y a pas de démonstration de tout cela. C'est clair.

Je vous propose que nous nous reprononçons le dessus. Comme le laboratoire l'a rappelé, nous avons été assez partagés même s'il y avait eu une majorité de votes pour le SMR insuffisant. Je vous propose de voter sur le maintien ou non de l'avis précédent, qui était un SMR insuffisant. Si c'est un non-maintien, nous reviendrons sur le SMR et l'ASMR. Il n'y avait pas de demande d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 18 voix contre le maintien de l'avis, 3 voix pour le maintien et 1 abstention.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Nous repartons pour l'évaluation du SMR et de l'ASMR.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils souhaitaient une ASMR V versus DUODOPA. DUODOPA avait eu une ASMR IV à l'époque en 2006, donc nous partirions plutôt sur une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, puisque nous n'avons pas de comparaison versus le DUODOPA.

Pierre Cochat, Président.- Tu as raison.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Et quant au SMR ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils demandaient un SMR important.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Qu'a DUODOPA ?

Un chef de projet, pour la HAS.- DUODOPA a un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie de l'époque.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. C'est un SMR important pour 12 voix. Il y avait 5 voix pour un SMR modéré, 1 voix pour un SMR faible et 4 abstentions. Pour l'ASMR, ce sera une ASMR de niveau V pour 18 voix et il y a 4 abstentions.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

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