



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 décembre 2023

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. Examen inscription : KYNMOBI (apomorphine (chlorhydrate d') hémihydraté (CT-20461) - BIAL

M. le P^r COCHAT, Président.- Nous passons à KYNMOBI pour lequel nous n'avons pas d'expert externe et nous avons comme experts internes Sylvie Chevret et Michel Clanet.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la demande d'inscription d'une spécialité hybride, la spécialité KYNMOBI à base de chlorhydrate d'apomorphine, aux doses de 10, 15, 20, 25 et 30 mg, disponibles sous forme de films sublinguale et également la demande d'inscription d'un pack d'initiation au traitement qui comprend deux patchs de chaque dosage. Cette demande d'inscription porte sur les listes Sécurité sociale et collectivités dans le traitement intermittent des épisodes OFF chez les patients adultes atteints de la maladie de Parkinson insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale. KYNMOBI est un hybride dont la spécialité de référence est APOKINON à base de chlorhydrate d'apomorphine sous forme de solutions injectables. Il a obtenu une AMM décentralisée le 22 novembre 2022.

Pour ce dossier, les laboratoires revendiquent un SMR important et une ASMR IV versus APOKINON, le chlorhydrate d'apomorphine sous forme d'une solution injectable, également versus DOPACEPTIN, chlorhydrate d'apomorphine hémihydraté sous forme de solutions injectables également et pas d'ISP.

Qu'est-ce qui différencie KYNMOBI d'APOKINON ? :

- L'indication AMM puisque les deux traitements, bien qu'indiqués chez les patients adultes atteints de la maladie de Parkinson insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale, diffèrent légèrement dans l'indication de l'AMM. KYNMOBI est indiqué dans le traitement intermittent des épisodes OFF, alors que APOKINON dans le traitement des fluctuations motrices.
- La forme pharmaceutique les différencie, sous forme de film sublinguale pour KYNMOBI et solution injectable pour APOKINON.

Le dosage et la voie d'administration, sublinguale pour KYNMOBI et sous cutané pour APOKINON.

Concernant les données disponibles pour cette demande d'inscription, il y avait trois études.

Étude CTH-302

Cette étude n'a pas été évaluée au moment de l'AMM. Il s'agit d'une étude de phase III de supériorité comparative versus apomorphine sous cutanée, la spécialité de référence, randomisée en ouvert avec des évaluateurs en aveugle après quatre semaines de traitement

réalisées chez les patients adultes atteints de la maladie de Parkinson avec des fluctuations motrices et répondant à la Lévodopa. C'est une étude constituée de deux parties, une phase de titration jusqu'à une réponse homme complète, suivie d'une phase d'entretien à la dose optimale obtenue lors de la phase de titration.

Le critère de jugement principal était le sous-score du questionnaire MDS-UPDRS partie III qui évalue les signes moteurs de la maladie de Parkinson. Il était évalué 90 min après l'administration par rapport à la pré-administration, à la quatrième semaine de la phase d'entretien. On observe que la supériorité de l'apomorphine sublinguale n'a pas été démontrée par rapport à la forme sous-cutanée, avec une variation du sous-score de 10,5 points pour la forme sublinguale versus -13,8 points pour la forme sous-cutanée soit une différence moyenne de 0,3 point.

La significativité statistique n'ayant pas été atteinte sur ce critère de jugement principal, les critères de jugement secondaires ont été considérés comme exploratoires pour cette première étude.

Étude CTH-300

C'est une étude de phase III de supériorité comparative versus placebo randomisée en double aveugle et après 12 semaines de traitement dans la même population que la première étude et avec le même schéma d'études, une phase d'administration suivie d'une phase d'entretien.

Le critère de jugement principal était également le sous-score du questionnaire MDS-UPDRS partie III, mais évalué 30 minutes après l'administration par rapport à la pré-administration, à la douzième semaine de traitement de la phase d'entretien. La supériorité de la forme sublinguale a été démontrée par rapport au placebo avec une variation moyenne du sous-score de -11,1 points dans le groupe forme sublinguale versus -3,5 points dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de -7,6 points.

Il y avait ensuite des critères de jugement secondaires hiérarchisés, le premier étant la proportion de patients avec une réponse ON complète au cours des 30 minutes après l'administration à la douzième semaine de traitement. On observe la supériorité de l'apomorphine sublinguale par rapport au placebo sur ce critère, avec une proportion de 25,9 % versus 16,4 % dans le groupe placebo. En revanche, la supériorité sur le second critère de jugement secondaire, à savoir la proportion de patients avec une réponse ON complète dans les 30 minutes post-administration à la douzième semaine de traitement, mais qui avait une durée de moins de 30 minutes, cette supériorité n'a pas été démontrée sur ce critère de jugement secondaire, donc il y a eu une interruption de l'analyse hiérarchique.

La qualité de vie, dans les deux études, était exploratoire. Pour la tolérance, les effets indésirables observés avec d'apomorphine sublinguale sont similaires à ceux observés avec d'apomorphine sous-cutanée. Pour rappel, c'étaient plutôt des nausées/vomissements, somnolence, dyskinésie, hypotension orthostatique, asthénie, hyperhidrose. En revanche, on a observé des effets indésirables oropharyngés spécifiques à l'administration sublinguale, identifiés dans le PGR comme risques importants, de type érythème, œdème, ulcération, douleur, sécheresse buccale, etc. Ils étaient plus fréquemment observés au cours de la phase d'entretien qu'au cours de la phase de titration dans les études.

À noter que dans l'étude versus apomorphine sous-cutanée, on a observé un décès dans le groupe apomorphine sublinguale à la dose de 15 mg chez un homme de 74 ans au cours de la phase d'entretien. Il s'agissait d'un arrêt cardiaque survenu au septième jour de traitement et qui a été considéré comme possiblement lié au traitement de l'étude par l'investigateur. Nous avons observé huit décès dans l'étude versus placebo, mais aucun n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur.

Il y avait également une étude d'extension de tolérance en ouvert jusqu'à un an pour laquelle on a observé les mêmes effets indésirables que dans les deux premières études.

Nous avons deux experts pour ce dossier, Michel Clanet et Sylvie Chevret à qui je cède la parole.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pourquoi ce dossier passe comme ça ? Parce que c'est un hybride qui demande une ASMR IV. Sinon, il serait passé en PIS. On se retrouve dans la maladie de Parkinson. Je vous rappelle que la maladie de Parkinson est traitée par la L-Dopa, une période que l'on qualifie de lune de miel pendant laquelle traitement est efficace, mais c'est un traitement symptomatique. Au bout d'un certain nombre d'années, on voit apparaître des fluctuations motrices qui sont d'abord traitées par des adaptations thérapeutiques en augmentant la fréquence des prises de DOPA, en modifiant les doses dopaminergiques, jusqu'au moment où on arrive à des fluctuations motrices qui vont devenir très invalidantes.

Il y en a deux types : les dyskinésies, je vous rappelle qu'on avait vu l'amantadine pour cela et on avait valorisé l'amantadine pour traiter les dyskylésies ; et il y a ce qu'on appelle les phénomènes ON/OFF. En ce qui concerne l'indication, la façon d'exprimer l'indication est différente, mais cela veut dire exactement la même chose. Ce sont des patients qui, comme si on tournait un bouton, se retrouvent complètement bloqués. Quand on dit complètement bloqués, quand ils sont en situation OFF, ils ne peuvent plus bouger, ni avancer. Ils ne peuvent plus bouger les bras. Il m'est arrivé de voir des patients qui restaient 20 à 25 minutes devant un placard sans pouvoir sortir de devant ce placard. C'est extrêmement invalidant.

Qu'est-ce qu'on a pour ça ? Depuis longtemps, on a un agoniste dopaminergique bien connu, qui est le chlorhydrate d'apomorphine que l'on fait par voie sous-cutanée. Il est évident que quand on a quatre ou cinq périodes OFF dans la journée qui peuvent durer plusieurs heures, cela implique qu'on se fasse cinq sous-cutanés et c'est souvent l'aidant qui les fait parce que le patient n'est pas capable de se les faire car il est bloqué. Il était logique d'imaginer qu'on puisse essayer d'améliorer la voie d'abord et de passer d'une sous-cutanée à une voie sublinguale, d'autant plus qu'il existe un comprimé par voie sublinguale pour traiter les troubles de l'érection chez les hommes par l'apomorphine sublinguale.

Il y a deux études. Je reviens aux études rapidement. Chronologiquement, la première, c'est la 300 qui a été faite aux États-Unis contre placebo. Elle montre deux choses. Elle montre premièrement que c'est efficace, que l'apomorphine imprègne les patients par voie sublinguale. Elle montre deuxièmement que quand on évalue les patients au-delà de 30 minutes, on a le sentiment qu'il y a un effet qui est en train de s'atténuer. Par conséquent, la deuxième étude, l'étude comparative contre l'apomorphine sous-cutanée, les responsables des investigateurs de l'étude ont dit on va évaluer à 90 minutes au lieu de 30 minutes puisque probablement, la pharmacocinétique de la sous-cutanée fait qu'à une heure et demie, on aura

une efficacité plus importante, donc on pourra démontrer cette efficacité. Ils ont mis en deuxième critère de substitution la préférence de la sublinguale par rapport à la sous-cutanée.

Cela n'a pas marché. Sylvie pourra y revenir, mais méthodologiquement, il est compliqué de faire des études chez ces patients. Il faut d'abord faire une pré-titration, puis il faut les mettre en OFF et pour les mettre en OFF pour les évaluer après la période d'observation, il faut leur demander de ne pas prendre le médicament la veille au soir. Tout cela est assez compliqué à faire. Résultat, on a un médicament qui donne une imprégnation à l'apomorphine, mais qui ne démontre pas une efficacité supérieure par rapport à la voie sous-cutanée.

Je ne vois pas comment on pourrait valoriser de façon objective en disant ce médicament est supérieur à, d'autant plus qu'il y a des effets indésirables qui lui sont spécifiques et qui ne sont pas ceux de l'imprégnation par l'apomorphine, qui sont des effets oraux. 7 à 8 % des patients ont des œdèmes ou des aphtes dans la bouche par l'utilisation de la voie sublinguale du film sublingual. C'est une autre forme d'utilisation de l'apomorphine, mais on n'a aujourd'hui aucune possibilité de dire qu'elle est supérieure par le dossier qui nous est présenté, à l'utilisation de l'apomorphine sous-cutanée.

Je reviens au dernier point qui est le décès du patient dans l'étude CTH-302, l'arrêt cardiaque. L'apomorphine allonge le QT. Je pense que c'est un des sujets en relation avec l'imprégnation à l'apomorphine et non pas la voie d'administration sublinguale.

M. le P^r COCHAT, Président. - Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS. - Je voulais revenir sur les deux schémas sur un plan méthodologique. Si je commence par l'essai le plus récent, vous avez dit que c'était un essai qui comparait le chlorhydrate d'apomorphine en sublingual versus l'apomorphine en sous-cutané. C'est un schéma compliqué puisqu'il y a une période de titration comme sur la période de traitement, ils ont fait un crossover. C'est un double crossover, ce qui est assez original, séparé par des périodes qu'on appelle de *wash-out* où, comme l'a dit Michel, les malades ne reçoivent rien, périodes qui variaient de 3 à 7 jours. L'avantage de ces schémas d'essais en crossover, c'est que le sujet est son propre témoin, ce qui fait qu'on a besoin de moins de sujets au total que si on avait randomisé uniquement les malades en deux bras parallèles. La deuxième chose, c'est que parfois, il y a une meilleure acceptabilité de ce genre de schéma puisque les malades vont bénéficier des deux traitements.

Ce qu'ils oublient de dire, c'est que quand on fait un schéma comme ça, il y a des hypothèses derrière puisqu'on va oublier l'ordre dans lequel les malades ont reçu le traitement A ou B, puis qu'on va comparer les deux traitements comme s'ils avaient été donnés en premier à tout le monde. Cela veut dire, premièrement, qu'on suppose que les patients en deuxième période sont identiques à la première. Cela suppose qu'il n'y a pas d'effet période et que l'état de la maladie est stable, c'est ce qu'a dit Michel. C'est pour ça qu'on leur a demandé d'arrêter de prendre leur traitement pour qu'ils se retrouvent de nouveau en position OFF comme au départ. La deuxième chose, c'est qu'on suppose que l'effet est identique d'une période à l'autre, donc il n'y a pas d'effet rémanent. C'est pour cela que l'on met un *wash-out* - je ne connais pas la demi-vie de ces médicaments - pour espérer qu'au bout de trois jours, on est assuré que le traitement ne joue plus. Il n'a pas été évalué si ces deux hypothèses étaient réalistes, alors que normalement, on doit pouvoir le faire.

Il y a eu une déperdition de malades. On part de deux groupes de 57 et 56 malades randomisés au départ. Au fil de l'étude, à la fin, on n'en a plus que 30 de chaque côté. On a quand même sélectionné des malades du fait de leur bonne tolérance et de leurs réponses. Même si le critère de jugement principal est sur la partie B, on a sélectionné des malades. On a éjecté de chaque côté des malades pour cause d'inefficacité ou d'intolérance, c'est ce qu'on appelle un biais d'attrition. Si je reprends l'autre étude, on a le même problème. Vous avez insisté sur le fait que c'était efficace contre un placebo. Je voulais revenir sur le fait que pour avoir cette efficacité montrée, on a exclu plus de 20 % des malades en phase de titration, soit parce qu'ils avaient une inefficacité, des événements indésirables ou des retraits de consentement dans la grande majorité. Cela m'a interpellé et je voulais avoir votre avis là-dessus puisqu'on a des estimations d'efficacité et de tolérance sur des échantillons qui ont été légèrement sélectionnés.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela correspond à la vraie vie. Il est certain que l'apomorphine n'est pas un médicament qui est excellemment toléré. Je rappelle qu'il y a une troisième étude de long cours de suivi des patients où ils avaient prévu de suivre la grande majorité des patients pendant un an. Au bout d'un an, il n'en reste plus que 28 %. On se rend compte dans la vie de tous les jours que l'utilisation de l'apomorphine par voie sous-cutanée est compliquée. Dans la dernière étude contre le comparateur de la voie sous-cutanée, des études PK/PD ont été faites, très pertinentes, permettant à la fois d'identifier la demi-vie qui n'est pas longue de l'apomorphine et les correspondances de doses entre la voie sous-cutanée et la voie sublinguale. Elles permettent de conforter le fait qu'au bout d'une heure et demie, on ne voit pas de différence entre l'effet des deux produits. S'ils avaient fait les études PK/PD bien avant, ils n'auraient peut-être pas proposé cette étude comparative.

Dernier point, la période de *wash-out* est une chose et la période où on les met en OFF est autre chose. On les traite et une fois qu'on a trouvé à peu près la dose, ils se traitent pendant je ne sais plus combien de semaines. Le jour où on va les évaluer, pour qu'on les évalue tous de la même façon, il faut qu'ils soient en OFF. Or, on n'est pas en OFF au même moment. Pour les mettre en OFF, on leur demande la veille du jour où ils vont être évalués de ne pas prendre le médicament la veille au soir, ce qui fait qu'ils ont un phénomène OFF quand ils vont être évalués le matin et à ce moment-là, on les traite avec l'apomorphine et on voit ce que cela donne, si éventuellement il y a une différence entre les deux.

Tout ça est compliqué et j'entends tout à fait ce que dit Sylvie. Pour moi, il n'y a pas de confirmation, malgré ce que nous dit le laboratoire dans le dossier, pour confirmer qu'il y a une supériorité de la voie sublinguale.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Je me demandais pourquoi ils ne sont pas partis plutôt sur un objectif de non-infériorité.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- D'après ce que j'ai lu, la première étude a été faite aux États-Unis et c'est l'Europe qui a demandé une étude des Européens. La deuxième étude est une étude européenne. Je ne sais pas pourquoi ils n'ont pas choisi une non-infériorité. Je ne comprends pas. Ils étaient probablement persuadés que le fait d'évaluer à une heure et demie montrerait qu'il y avait un effet plus prolongé de la voie sublinguale qui apparaît de manière retardée par rapport à la voie sous-cutanée. C'est ce qu'ils ont montré dans l'analyse

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ils attendaient une différence de 5 points, et là, c'est 0,2. On est loin du compte.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ? Serge.

M. le D^r KOUZAN.- En ce qui concerne l'iatrogénie, parce qu'il y a huit décès plus un décès, je n'ai pas bien saisi dans quel bras c'était. Je voulais savoir si c'était un taux de mortalité attendu ou s'il y a une morbidité liée à des arrêts respiratoires. Quand on est OFF, est-ce qu'on ne peut plus respirer et on ne peut plus déglutir ou est-ce qu'il y a un effet propre à chacune des molécules et leur voie d'administration respective ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Le premier point, c'est que quand on arrive dans cette période de la maladie de Parkinson, ce sont des malades déjà assez évolués, souvent avec des comorbidités et âgés. Ce sont des patients qui ont une fragilité plus importante. Je rappelle que la maladie de Parkinson est une maladie dégénérative qui continue d'évoluer et qui fait que quand on n'a plus de neurones dopaminergiques, on peut donner toute la DOPA que l'on veut, rien ne marche. C'est le premier point.

Le deuxième point, les médicaments dopaminergiques et l'apomorphine ont des effets intracérébraux et des effets périphériques qui sont des effets dopaminergiques, en particulier l'allongement du QT et il y a un tas d'autres effets. Je ne suis pas allé voir dans le détail la raison des décès des autres, donc je ne peux pas le dire, mais c'est quelque chose malheureusement que l'on connaît dans la maladie de Parkinson à ce niveau-là.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour répondre à la question sur les causes des décès, c'était à chaque fois dans le groupe apomorphine sublinguale. Concernant les causes, il y a eu : arrêt cardiorespiratoire, pneumonie, infarctus, sepsis et noyade. Ils n'étaient pas considérés comme liés au traitement par l'investigateur.

M. le P^r COCHAT, Président. Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais dire que l'arrêt cardiaque survenu au septième jour de traitement avait été considéré par l'investigateur comme possiblement lié.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on suive la recommandation de Michel, c'est-à-dire une ASMR V par rapport à l'apomorphine sous-cutanée, un SMR important et une ASMR V.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants et à l'unanimité, vous avez voté pour un SMR important et une ASMR V.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.