



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 31 janvier 2024

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. Audition — Inscription (CT) — KYNMOBI

(M. le Pr Pierre Cochat reprend la présidence de séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vais reprendre la main. Nous avons eu un Collège plus rapide que prévu. Nous allons faire entrer les personnes du laboratoire.

(M. Yacine Khelif, M. Joao Norte, M. Alain Estival et M. le Pr Olivier Rascol rejoignent la séance.)

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de BIAL. Nous nous revoyons pour discuter de KYNMOBI, qui va vous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez précisément quinze minutes pour votre présentation, puis dix minutes de discussion tout aussi précises avec la CT.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez le laboratoire BIAL dans le cadre de l'audition relative à KYNMOBI, à base de chlorhydrate d'apomorphine, sous forme de film sublingual et en pack d'initiation de traitement. Cette demande d'inscription a été réalisée sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux 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.

Pour rappel, KYNMOBI est un médicament hybride de la spécialité de référence APOKINON 30 milligrammes pour 3 millilitres, solution injectable en stylo prérempli.

Vous avez rendu un avis favorable à la prise en charge le 10 janvier dernier et avez octroyé un SMR important dans le périmètre de l'AMM et une ASMR V par rapport à la spécialité de référence compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'apomorphine sublinguale par rapport au placebo sur la variation du sous-score du questionnaire MDS-UPDRS partie III 30 minutes après l'administration à la douzième semaine de traitement par rapport à la préadministration, qui était un critère de jugement principal, avec une variation de -7,6 points ;
- de l'absence de démonstration de la supériorité de l'apomorphine sublinguale par rapport à l'apomorphine sous-cutanée, qui est la spécialité de référence, sur la variation du sous-score du questionnaire MDS-UPDRS partie III 90 minutes après l'administration à la fin de chaque séquence de 4 semaines par rapport à la préadministration, qui était un critère de jugement principal, avec un p non significatif, ce qui ne permettait pas de conclure à une équivalence entre les deux traitements ;
- de l'absence de démonstration sur la qualité de vie faute de données robustes ;

- du profil de tolérance de l'apomorphine sublinguale marqué par des événements indésirables spécifiques de type oropharyngé.

Vous aviez également considéré que l'introduction de KYNMOBI dans la stratégie thérapeutique n'était pas de nature à modifier la population cible. Aujourd'hui, dans le cadre de l'audition, le laboratoire souhaite revenir sur l'ASMR et la population cible. Je cède la parole au laboratoire.

M. KHELIF.- Bonjour, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la commission. Je vais laisser le Professeur Rascol projeter la présentation pour que nous puissions commencer notre présentation.

Je suis Yacine Khelif, responsable médical au sein du laboratoire BIAL. J'ai avec moi aujourd'hui Monsieur Joao Norte, Directeur global d'accès au marché pour le laboratoire BIAL, Monsieur le Professeur Olivier Rascol, neurologue au CHU de Toulouse, expert dans la maladie de Parkinson, et Monsieur Alain Estival, consultant accès au marché au sein de la société CEMKA.

Nous sommes réunis aujourd'hui pour revoir ensemble l'avis de notre spécialité KYNMOBI, notamment pour discuter des deux revendications que vous avez mentionnées tout à l'heure, c'est-à-dire les critères qui portent sur l'ASMR et la population cible. L'avis actuel délivre une ASMR V au KYNMOBI versus l'APOKINON et considère que la population cible n'est pas modifiée par l'introduction du KYNMOBI dans la stratégie thérapeutique.

Le laboratoire propose une modification d'une ASMR IV versus APOKINON et de déterminer une population cible de 8 750 patients qui pourraient bénéficier de cette nouvelle spécialité, KYNMOBI, en France.

Pour rappel, le KYNMOBI est une spécialité d'apomorphine qui est administrée par voie sublinguale. KYNMOBI est indiqué dans le traitement intermittent des épisodes « off » chez les patients atteints de la maladie de Parkinson qui sont insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale. Sa posologie consiste en deux phases, une phase de titration où une dose appropriée est déterminée pour chaque patient, et une phase d'entretien pendant laquelle le patient est traité avec 5 prises par jour au maximum, ce qui fait 30 milligrammes par jour au maximum pour chaque patient. Ce traitement sera pour les fluctuations chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Pour la suite de cette présentation et pour vous présenter l'intérêt majeur qu'apporte KYNMOBI dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Parkinson, je laisserai la parole au Professeur Olivier Rascol, neurologue au CHU de Toulouse, expert dans la maladie de Parkinson. Le Professeur Olivier Rascol est coordinateur du réseau national de recherche clinique NS-PARK.

M. le Pr RASCOL.- Je suis neurologue à Toulouse, je m'occupe de Parkinson depuis longtemps et je parle aujourd'hui au nom de l'ensemble des spécialistes des centres experts Parkinson que je coordonne depuis une dizaine d'années dans le cadre du réseau NS-PARK.

Concernant le besoin médical pour le traitement des fluctuations motrices, je voudrais insister sur le fait que ce sont des complications fréquentes inhérentes à la dopathérapie. On

considère que l'incidence est d'environ 10 % par an, donc au bout de 5 ans, la moitié des patients en souffrent, et une vaste majorité, au bout de 10 années de traitement, en sont affectés.

Je ne sais pas si vous êtes familiers avec la maladie de Parkinson, mais ces périodes de blocage, c'est la réapparition pendant la journée, en dépit d'un traitement oral correctement pris, des symptômes moteurs (la lenteur, le tremblement, la rigidité), et aussi souvent une cohorte de troubles non moteurs (anxiété, dépression, symptômes dysautonomiques, douleurs, etc.).

En moyenne, les patients, selon les études, souffrent de plusieurs épisodes « off » pendant la journée. Cela varie selon les individus de 1 à 10.

Quand on prend comme index global la durée de la journée que les malades passent dans cette période inconfortable, si je me réfère aux essais cliniques conduits dans cette indication, en général, en baseline, les malades ont entre 5 et 6 heures où ils sont « off ». Ce qu'il faut savoir, c'est que certaines fluctuations de ces « off » sont prévisibles, mais certaines sont imprévisibles et il y a un nombre non négligeable de patients qui, à cause de la survenue imprévisible de ces fluctuations et de ces périodes de blocage, réduisent considérablement leur activité parce qu'ils ne veulent pas être pris au dépourvu dans leurs activités, par exemple à l'intérieur de chez eux, avec un tremblement, des difficultés de la marche majeures qui constituent une source de handicap important pour eux.

On parle d'apomorphine aujourd'hui. L'apomorphine est un produit qu'on utilise depuis une quarantaine d'années. Ce sont nos collègues anglais qui l'ont remis au goût du jour dans les années 1980. C'est un agoniste des récepteurs à la fois D1 et D2. C'est peut-être ce qui explique que ce soit le plus puissant des médicaments de cette famille, de cette classe des agonistes. C'est le seul agoniste qui ait une efficacité antiparkinsonienne équivalente à celle du médicament de référence qui est la L-DOPA. Les autres, administrés en général par voie orale ou transdermale, ont un effet moins puissant sur les symptômes parkinsoniens.

Malheureusement, du fait d'un effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité orale de l'apomorphine est très mauvaise et c'est pourquoi on l'utilise par voie sous-cutanée, soit à la demande en stylet, soit en infusion continue à la pompe.

Comme c'est un agoniste dopaminergique puissant, on observe des effets indésirables qui sont attendus, qui sont ceux qu'on connaît avec les médicaments dopaminergiques (des nausées, des vomissements, un risque d'hypotension orthostatique ou de complications neuropsychiatriques). Par les propriétés probablement intrinsèques de l'apomorphine, on a essayé de l'administrer par de très nombreuses voies différentes (inhalation pulmonaire, intranasale, sous-cutanée). Il y a une toxicité avec une irritation locale, avec des effets indésirables qui sont eux aussi attendus.

Sur cette diapositive un peu compliquée, j'ai essayé de schématiser la façon dont nous prenons en charge les malades et quel est leur parcours. Si on part du haut au moment où on diagnostique la maladie et s'il y a des symptômes qui justifient un traitement symptomatique, il y a en première ligne différentes spécialités qui sont approuvées en France (la dopa, les agonistes, les inhibiteurs de la monoamine oxydase B, l'amantadine qui est un antagoniste du glutamate, et les antimuscariniques).

En général, pendant quelques années, avec un ou plusieurs de ces médicaments, les malades sont suffisamment améliorés et stables, et puis après quelques années d'exposition à la L-DOPA surviennent ces fameuses fluctuations. La deuxième ligne de traitement que j'ai schématisée, ce sont les options dont on dispose. Soit on modifie les doses de dopa ou les formulations, soit on ajoute un agoniste ou un inhibiteur MAO-B s'ils n'avaient pas été utilisés en première ligne, soit on dispose des inhibiteurs d'Add COMT.

Dans d'autres pays du monde, pas en France, il y a une indication pour l'amantadine sur les fluctuations ou de médicaments qui sont des antagonistes des récepteurs à l'adénosine, mais quand la maladie continue à progresser, un certain nombre de ces fluctuations, malgré l'assemblage et la combinaison de l'ensemble de ces médicaments, continuent à présenter des épisodes « off ».

C'est là qu'en général, on utilise ce qu'on appelle les traitements à la demande, c'est-à-dire des médicaments administrés lorsque l'épisode « off » survient en plus du traitement de fond. C'est le malade qui décide. En France, nous ne disposons que de l'apomorphine par voie sous-cutanée au stylo. Dans d'autres pays d'Europe et aux États-Unis, il y a une forme de dopa par inhalation pulmonaire qui n'est pas sur le marché, et on discute aujourd'hui d'une nouvelle forme d'apomorphine par voie sublinguale avant de passer, lorsque les épisodes « off » continuent à s'aggraver ou ne sont plus gérables, aux dispositifs de seconde ligne compliqués que sont la chirurgie fonctionnelle et que sont les pompes d'APOKINON sous-cutané continu, ou par infusion intrajéjunale de L-DOPA.

Vous connaissez le dossier du KYNMOBI. Il y a une première étude versus placebo. Il y a une seconde étude qui a comparé en cross-over et en ouvert les deux formes, celle qui est testée par voie sublinguale et la forme de référence par voie sous-cutanée, et puis l'étude de suivi au long cours des deux études précédentes.

C'est résumé ici à gauche, et vous l'avez dit, la première étude versus placebo a montré la supériorité de la voie sublinguale d'apomorphine par rapport au placebo. Ce n'est pas franchement une nouveauté. Je vous l'ai dit, on connaît l'apomorphine depuis quarante ans et cela fait très longtemps qu'on sait que c'est l'agoniste le plus puissant.

Malheureusement, la deuxième étude comparative versus la voie sous-cutanée a choisi, pour des raisons qu'on pourra discuter, un design de supériorité à 90 minutes. Il n'y a pas de différence et il n'y a pas besoin de statistiques très poussées pour voir que les deux courbes se chevauchent. Je voudrais insister sur le fait que, que ce soit l'une ou l'autre des formulations, la courbe de bénéfice sur l'amélioration des symptômes parkinsoniens est très proche et pour les patients parkinsoniens, ce qui est important, c'est de réduire la sévérité de leurs symptômes pour leur permettre de retrouver une autonomie lorsqu'ils sont face à ces épisodes « off » très gênants.

On a aussi parlé des effets indésirables. Ils existent avec l'apomorphine en général. Ils ont été observés dans les deux études et ils correspondent à ce à quoi on s'attend, c'est-à-dire d'une part des effets généraux dopaminergiques digestifs, cardiovasculaires essentiellement, et d'autre part des effets indésirables locaux.

Je crois qu'il faut remarquer que non seulement il y a eu des effets indésirables au niveau buccopharyngé de par l'administration sublinguale, mais que dans le groupe sous-cutané, il y a aussi des effets indésirables sous-cutanés qui sont connus, à type de douleurs, d'hématomes, etc., qui sont classiques dans l'utilisation de ce produit par voie sous-cutanée.

Je parle là en me faisant le porte-parole des centres experts Parkinson, qui sont au nombre de 27 en France. On a fait une petite enquête quand on nous a interrogés sur les besoins. 80 % des centres ont répondu. Cela fait beaucoup plus de neurologues, mais en fait, comme la pratique dans de nombreux centres est la même entre les différents investigateurs, il n'y en a qu'un seul qui a répondu pour tout le monde. Je voudrais insister sur la première ligne. Il y a que 1 % à 5 % des patients de ces centres qui sont traités par injection sous-cutanée d'apomorphine au stylo alors que dans notre cohorte des patients qu'on suit, qui représente environ 20 000 ou 25 000 patients, il y en a la moitié qui ont des fluctuations motrices.

Je ne dis pas qu'elles relèvent toutes d'une indication de l'APOKINON, mais il y a quand même un gros décalage entre les fluctuations et la façon dont, actuellement, la forme sous-cutanée d'apomorphine est utilisée.

Après, les malades l'utilisent 1 à 3 fois par jour, c'est-à-dire moins que le nombre moyen de leurs fluctuations. On a interrogé les prescripteurs, qui considèrent que ces injections d'APOKINON sous-cutanée sont sous-utilisées (moins de 50 % des épisodes). Ils sont tous d'accord pour dire que les malades ont des réticences à utiliser la voie sous-cutanée pour deux raisons principales. La première est qu'ils ont une appréhension à effectuer les injections, surtout dans des lieux publics ou en société. La deuxième est que quand on est parkinsonien et qu'on tremble, il n'est pas très commode de manipuler le stylo. Nous sommes tous d'accord pour considérer que dans les options thérapeutiques, il y a un manque dans la prise en charge des malades qui n'est pas comblé par l'utilisation du stylo en sous-cutané.

Tout le monde était aussi d'accord pour dire que s'il y avait un mode d'administration plus commode pour les malades de type sublingual. On pense que cela devrait lever certaines barrières auxquelles on est confronté à l'heure actuelle.

Il y a deux études qui ont interrogé des malades, et ce n'est donc plus l'avis des prescripteurs, mais l'avis des patients. Ça, c'est une étude américaine qui a interrogé des malades parkinsoniens qui ont des fluctuations pour savoir quel serait le scénario qu'ils préféreraient s'ils avaient un film sublingual avec des effets locaux, s'ils avaient une injection avec des effets locaux ou une voie inhalée, puisqu'aux États-Unis, la dopa peut être inhalée. Même en faisant un scénario où la durée d'action égale la voie sublinguale par exemple serait un peu plus lente que les autres, vous avez la réponse, la majorité des patients s'est exprimée en faveur de leur préférence pour la voie sublinguale.

Quand on regarde la diapositive suivante, qui est celle qui interroge les malades qui ont participé à l'étude 302, c'est-à-dire le cross-over, ils ont fait l'expérience des deux et quand on leur demande leurs préférences, 72 % des malades affirment que c'est la voie sublinguale qu'ils préfèrent parce qu'elle est plus commode, plus facile à utiliser, et qu'ils peuvent les utiliser dans des conditions diverses, et qu'ils sont globalement satisfaits de son résultat.

La diapositive de conclusion, et là encore je m'exprime au nom des parkinsonologues français, c'est que oui, l'apomorphine est actuellement un médicament très efficace. C'est le seul dont on dispose en France pour traiter les fluctuations « off » à la demande de nos patients. C'est efficace, il est connu et il est très sous-utilisé. Il y a des raisons parfois compliquées à estimer mais qui sont largement liées à la réticence de la part des malades à utiliser cette voie sous-cutanée.

On est en présence d'une formulation par voie sublinguale qui a démontré son efficacité. Je suis Professeur de pharmacologie clinique, je connais un peu la méthodologie et le design des essais cliniques. Je sais bien que l'étude 302 est négative, mais quand on regarde les courbes, je pense que si on est pratique, le profil d'amélioration des symptômes est très voisin entre la forme sous-cutanée et la forme sublinguale.

Quand on les interroge, les patients ont une préférence marquée pour l'apomorphine sublinguale et les experts français pensent que cela peut être susceptible de lever le frein et un trou dans la raquette de notre prise en charge de la maladie de Parkinson qui consiste en une étape intermédiaire entre l'ajustement des traitements oraux ou transdermaux et patches, et le recours à des choses beaucoup plus compliquées et coûteuses que sont les dispositifs des pompes ou de la chirurgie fonctionnelle.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous. Le temps est terminé, je suis désolé. Nous avons déjà dépassé un peu les quinze minutes, donc je propose que nous passions d'emblée aux questions. Sylvie Chevret ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur les schémas des deux études. Vous avez insisté sur la démonstration d'une différence. Ce qui m'avait gênée, personnellement, c'était le fait qu'il y avait une sélection des malades sur lesquels reposait l'analyse. Dans l'étude 302, je vous rappelle qu'il y avait une période de titration pour laquelle il y avait 141 malades qui avaient été inclus alors que dans l'étude que vous nous avez présentée, il y a notamment de mémoire une dizaine de patients qui étaient sortis pour inefficacité. C'est un peu la même chose sur l'autre étude, l'étude 300 versus placebo.

M. le Pr RASCOL.- On a enrichi la population. C'est la question de l'enrichissement de la population ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, ce n'est pas l'enrichissement, c'est le contraire. Si vous appelez cela un enrichissement, moi, j'appelle cela une déperdition de malades. Vous avez sélectionné des malades répondeurs, d'une certaine façon. C'était ma question par rapport au fait que vous étendez les résultats à la population complète mais vous les avez déjà sélectionnés sur leur réponse au traitement et sur leur tolérance aussi, puisque vous avez également exclu des malades qui avaient des événements indésirables.

M. le Pr RASCOL.- Je suis d'accord. Je n'étais pas dans le design de ces études. Cela a été discuté et cela ne nous regarde pas, mais ce sont les demandes de l'agence américaine, de la FDA. Ce sont des médicaments pour lesquels il faut faire une titration et on sait qu'un certain nombre de malades soit ne répondront probablement pas parce que la fourchette de dose proposée est insuffisante, soit parce qu'ils ont des effets indésirables.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Concrètement, il y avait aussi un cross-over, donc on aurait pu imaginer que l'efficacité soit mesurée sur l'ensemble des 141 malades qui ont été inclus dans l'étude, puisque c'est la population à laquelle vous êtes confrontés en consultation pour les traiter. Ce sont eux qui vont bénéficier de l'administration de ce produit. C'est comme cela que vous allez les choisir ?

M. le Pr RASCOL.- Il y a eu une période de titration pour les deux, que ce soit pour la voie sous-cutanée ou la voie sublinguale.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais l'efficacité, vous l'avez mesurée non pas sur l'ensemble des malades qui ont été inclus dans la phase de titration, mais vous avez sélectionné ceux qui prenaient et toléraient le traitement.

M. le Pr RASCOL.- C'est vrai, c'est une limite, mais cela correspond aussi à la réalité. Pendant la période de titration, ce n'était pas l'objectif principal et il fallait que les patients soient exposés aussi pendant la durée du suivi pour qu'on estime leur réponse, mais j'entends.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Globalement, cela conduit à une surestimation de l'efficacité, en fait.

M. le Pr RASCOL.- Oui, mais des deux produits. À l'heure actuelle, pour les nouveaux dispositifs comme les infusions sous-cutanées de lévodopa à la pompe, on aura la même problématique avec les mêmes schémas d'étude.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est dommage.

M. le Pr RASCOL.- Oui, j'en conviens avec vous. Il faut quand même aussi reconnaître que les designs de ces études proposaient une comparaison avec les deux phases. C'est extrêmement contraignant et artificiel dans la réalisation et les centres et les malades ont eu beaucoup de difficultés à suivre l'entièreté de la procédure.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais vous auriez pu ne pas faire de cross-over sur la phase de titration. En définitive, ne pas faire de randomisation, puisque l'objectif est d'obtenir une titration.

M. le Pr RASCOL.- Je suis d'accord pour qu'on en discute plus longuement. Je pense que la remarque est pertinente mais je ne crois pas qu'elle remette en question le fait — même si c'est un gros mot d'un point de vue méthodologique — que quand on regarde les courbes et les données dont on dispose, elles apportent une amélioration des symptômes très comparable pour soigner les « off » chez ces malades.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai une question. Il y a quelques semaines, nous avons examiné le médicament SCYOVA. Comment le positionnez-vous par rapport à celui-ci ?

M. le Pr RASCOL.- SCYOVA, c'est le nom commercial ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est le nom commercial. La molécule, c'est une association fixe de foslévodopa-foscarbidopa.

M. le Pr RASCOL.- Oui, pardon, je n'avais pas le nom commercial. Non, cela n'a rien à voir, c'est une pompe continue. Ce n'est pas un traitement à la demande. C'est ABBVIE qui est le promoteur de l'étude. C'est 24 heures sur 24, alors que là, c'est à la demande.

Là, lorsque les patients ont des « off » en dépit de leur traitement de base, ce sont eux qui s'autoadministrent le médicament, soit par voie sous-cutanée, soit par voie sublinguale. Il agit vite, en une dizaine de minutes. Les malades sont améliorés à partir du moment où leurs symptômes diminuent. Ils n'ont pas besoin d'être « on » à 100 % pour que ceci leur permette de trouver une certaine autonomie.

Il y a deux façons d'utiliser les dispositifs. Il y a l'utilisation à la demande plusieurs fois par jour lorsque le « off » se présente, et puis, chez les malades pour qui malgré cela c'est trop compliqué parce qu'ils doivent se faire trop d'administrations à la demande, à ce moment-là, on passe à l'étape suivante qui est l'infusion continue.

Jusque-là c'était par voie intrajéjunale de dopa-carbidopa, et là, c'est sa voie sous-cutanée de foslévodopa-foscarbidopa. L'autre alternative est l'APOKINON en injection continue à la pompe, mais c'est une prise en charge beaucoup plus complexe et onéreuse pour les malades. Je pense que là aussi, il y a un gap et qu'à l'heure actuelle, la sous-utilisation de la voie sous-cutanée fait que probablement on se tourne vers les pompes à infusion continue sans avoir vraiment testé la possibilité du traitement à la demande.

Ai-je répondu à votre question ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Absolument, merci.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Monsieur Rascol, merci. Le médicament est bientôt accessible. Qu'est-ce que cela va changer pour vous, clinicien, et pour les patients que vous avez à prendre en charge, de passer de l'ASMR V à l'ASMR IV ?

M. le Pr RASCOL.- Je pense que ce n'est pas avec la transparence que l'on discute de ces éléments-là, mais je pense qu'effectivement, et comme malheureusement je l'ai observé pour la plupart des incréments dans la prise en charge du traitement des Parkinson qui n'ont pas été considérés comme une amélioration du service médical rendu suffisante, il y aura des négociations de prix derrière qui font qu'on se retrouvera encore avec le produit qui ne sera pas mis sur le marché en France. Je vous ai répondu sans détour.

Je l'ai observé pour les dernières innovations, qui ne sont pas des révolutions mais qui petit à petit font des incréments qui s'accumulent. On n'a pas la dopa par voie inhalée. Elle est en Espagne. Mes collègues en Espagne l'utilisent beaucoup. Nous n'avons pas l'amantadine à libération prolongée qui a l'indication dans les fluctuations et pas seulement dans les dyskinésies, et je trouve qu'il est très dommage que l'on ne puisse pas avoir cela en France. Derrière, il y a des enjeux de market access qui ne sont pas le propos de la transparence mais qui sont quand même étroitement liés.

Là, je vais me faire la voix de la communauté de mes collègues neurologues. On risque de se retrouver avec une ASMR V alors que nous estimons que cela nous offre une chance d'améliorer une étape de la prise en charge que je vous ai décrite qui est actuellement sous-

représentée en France parce que les malades n'aiment pas utiliser le stylo, et on va se retrouver avec des négociations en aval qui font que les malades iront l'acheter chez nos voisins ou alors on ne les traitera pas avec.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Sur l'étude dont on parle, au bout de 1 an, il ne reste plus que 28 % des patients sous traitement.

M. le Pr RASCOL.- C'est vrai et c'est un problème de l'APOKINON. Ce n'est pas un problème de la voie sublinguale. Il y a une attrition et cela dépend beaucoup des individus. Cela dépend du nombre d'injections administrées.

C'est-à-dire que pour pas mal de malades, cela peut paraître surprenant quand on n'est pas au quotidien au chevet des patients, mais ils ne traitent pas tous leurs « off ». Il y a des « off » qui sont très handicapants, et il y a des « off » qui entraînent une gêne mais qui n'empêchent pas de garder un minimum d'autonomie. Il y a des « off » qu'on peut tolérer quand on est chez soi et il y a des « off » qui empêchent qu'on sorte de peur qu'ils surviennent de façon imprévisible, donc les malades les gèrent à leur façon, puisque c'est la demande.

Quand il y a des doses importantes ou des administrations fréquentes, en général, à ce moment-là, ce peut être la survenue de ces effets locaux qui dissuade ou qui fasse que les patients se fatiguent et en général, ce qu'il se passe, c'est que ceux-là sont basculés vers la population des gens qui vont se faire opérer, qui auront une pompe et qui auront aussi des effets indésirables locaux au niveau de la pompe.

Puisque vous avez discuté du dossier foslétidopa-foscarbidopa, c'est aussi un problème. L'administration sous-cutanée constitue des modules et constitue une source non négligeable d'attrition et d'abandons à long terme. Ce n'est pas niable. Il n'empêche qu'il y a une proportion de patients chez qui le bénéfice persiste avec des effets indésirables acceptables et de mon point de vue de praticien et sans prendre de considération ni formaliste ni économique, il est mieux de pouvoir maintenir ces patients avec ce traitement à la demande comme ils veulent que de passer à discuter avec eux de les opérer ou de leur donner un traitement à la pompe. Lui-même n'est pas dépourvu d'effets indésirables.

Un chef de projet pour la HAS.- Je voulais rappeler à l'ensemble de la commission que KYNMOBI est un hybride d'APOKINON.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le temps d'échange est terminé. Nous vous remercions tous pour vos interventions. Bonne fin de journée. Au revoir.

(M. Yacine Khelif, M. Joao Norte, M. Alain Estival et M. le Pr Olivier Rascol quittent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bien. Avez-vous des commentaires ? Patrick ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Est-ce que le fait de donner un ISP ne pourrait pas valoriser le fait de passer de la voie sous-cutanée à la voie orale et favoriser les négociations plutôt qu'augmenter l'ASMR ?

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai peur qu'on n'entre pas dans tous les autres critères de l'ISP. En plus, ils n'ont pas démontré ce bénéfice, comme souvent dans les problèmes de galénique.

Ils ne font pas la comparaison ad hoc. C'est un mieux théorique qui n'est pas démontré, mais accessible, je suis d'accord.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Et il y a beaucoup d'effets secondaires locaux buccaux.

M. le Pr COCHAT, Président.- Aussi.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, parce qu'il y en a beaucoup qui ont abandonné et qui ne sont pas allés au bout, à la fois après la période de titration et pendant l'étude.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. Catherine ?

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- En effet, ils demandent une valorisation de la galénique. Ce n'est pas ce qui se fait à la commission de la transparence, mais on voit bien quand même à terme que les laboratoires partent commercialiser ailleurs et que c'est une pression et une prise d'otage des patients qui n'ont pas accès à certains médicaments.

Ils demandent une ASMR IV pour valorisation. Je ne sais pas comment il faudrait faire, parce que ce n'est pas un ISP, à mon avis. Cela ne modifie pas le parcours de soins. Comment faire pour valoriser cette galénique ? S'ils mettent plus de moyens pour produire un médicament, c'est sûr qu'ils veulent la valorisation. Maintenant, faut-il répondre face à ces demandes-là ? C'est vraiment une question pour les patients parce que quelque chose qui est sublingual pour un patient qui a un Parkinson, j'imagine que c'est un confort de vie meilleur pour le patient.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est toujours pareil. Je suis très sensible à ce que tu dis, mais c'est un peu un vœu pieux de la part de beaucoup d'industriels et la démonstration n'y est pas. C'est théoriquement mieux, c'est théoriquement plus faisable et plus accessible pour le patient, mais nous n'avons pas la démonstration que nous attendons. C'est cela le problème. Nous voyons souvent cela aussi avec les formes à libération prolongée, avec tout ce qui tourne un peu autour de la galénique. Nous n'avons souvent pas la démonstration que l'industriel lui-même met en avant sur le plan des arguments d'utilisation.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- La démonstration, on la retrouve quand même dans les contributions associatives. Cela revient régulièrement. Nous l'avons vu tout à l'heure, c'est une injection tous les quinze jours au lieu de trois injections par semaine en IV, en plus sur des réseaux veineux altérés, ce qui est dur pour les patients, je peux vous le dire.

Je suis d'accord avec toi, Pierre, il n'y a pas de démonstration scientifique d'un plus pour le patient sur l'efficacité dans l'essai clinique, mais on sait quand même que moins d'injections et une forme plus adaptée à la personne, c'est un plus pour les patients. Maintenant, je me fais l'avocat des patients, c'est mon rôle, mais la doctrine ne nous permet pas hélas de valoriser cet axe-là.

Peut-être faut-il y réfléchir plus globalement parce qu'en attendant, effectivement, la voie intranasale est en Espagne. Il y en a certains qui prennent les patients français en otage pour amener le médicament à l'extérieur et aujourd'hui, on a des prescripteurs qui conseillent aux patients qui ont les moyens d'aller s'acheter le médicament dans les pays européens autour de la France. On le voit en oncologie, on a des cas précis. Là, il l'a dit, ils traversent la frontière pour aller l'acheter ailleurs. Ce n'est pas remboursé et c'est à la charge de patients. Là, on est

en train de définir un panier de soins de médicaments remboursables. Or, ils ne sont pas accessibles aux patients.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- On n'en sait rien.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- La doctrine permet quand même de valoriser des produits qui font la démonstration d'un bénéfice en qualité de vie. Si c'est démontré, on peut valoriser sur des critères qui sont pertinents pour les patients. Ce n'est pas impossible. Il faut juste qu'ils le démontrent.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je suis d'accord, Étienne, mais quand c'est juste une forme galénique, comment veux-tu ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Même avec une forme galénique.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Déjà, une injection à la place de trois par semaine, excuse-moi, mais je n'ai pas besoin d'un essai clinique pour savoir que c'est un plus pour les patients.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Là, ce n'est pas le propos.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ils ont quand même un SMR important et une ASMR V. On ne part pas de zéro. Je vais laisser une dernière question à Jean-Christophe parce que le temps passe.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Dans la prolongation de ce que vient de dire Catherine Simonin, il nous manque peut-être dans la doctrine un élément adjacent à l'ISP. Il y a des critères bien caractéristiques à l'ISP. Ça c'est finalement la qualité de vie des patients. Est-ce que dans le cas de ce médicament il y a eu une étude de la qualité de vie ? Si tel était le cas, ce serait beaucoup plus simple.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était des critères exploratoires.

M. le Pr COCHAT, Président.- Comme toujours.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Voilà. En fait, il faut essayer de trouver une autre façon de qualifier pour justement mettre le patient avec le bénéfice.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu as raison, c'est un peu notre combat quotidien. Oui, oui et oui la qualité de vie sans hésiter, mais encore faut-il qu'elle soit bien démontrée, et 99 fois sur 100 elle est exploratoire, donc c'est un peu déprimant. Je suis complètement d'accord avec Catherine sur le fond, c'est sûr. Je vous propose que nous votions sur le maintien ou pas de cet avis. Il y a aussi l'histoire de la population cible. Qu'en pense notre chef de projet ?

Un chef de projet, pour la HAS.- On peut prendre l'estimation du laboratoire, qui part des données de Santé publique France de 2020 avec 175 000 patients et qui prend des données épidémiologiques d'une étude. En gros, on pense que ce chiffre de 8 750 patients est surestimé. Néanmoins, nous n'avons pas de données épidémiologiques beaucoup plus précises permettant d'estimer vraiment finement la population cible.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous rappelle que nous avons estimé la population cible pour SCYOVA, à savoir les pompes, à 5 000. Là, on se situe avant les pompes, donc le chiffre de 8 000 me paraît bon, ou alors nous nous sommes trompés dans l'estimation pour le SCYOVA. Ce sont probablement un peu plus de patients que ceux qui iront vers les pompes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il faut que nous revoyions cet aspect-là.

Un chef de projet, pour la HAS.- Cela s'entend. En fait, on suivrait le déroulé de la population cible de SCYOVA, justement, et on s'arrêterait avant puisque ce ne sont pas les mêmes lignes de traitement, mais dans l'idée, on calquerait cela.

M. le Pr COCHAT, Président.- Qu'il y ait une logique entre les deux.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a une logique et une harmonisation entre les deux, donc on tombe sur ce chiffre-là.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. À part cette estimation de la population, je vous propose de voter pour le maintien ou non de l'avis.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Sauf erreur de ma part, il y a 12 voix pour le maintien de l'avis et 7 voix contre le maintien.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est donc un maintien. Merci.

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