



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

26 avril 2006

DUODOPA, gel intestinal
7 sachets PVC de 100 ml
CIP : 365 110-0

SOLVAY PHARMA

lévodopa/carbidopa

Liste I

Spécialité inscrite sur la liste des spécialités rétrocedées (JO du 26/12/2004)

Date de l'AMM (reconnaissance mutuelle) : 14/09/2004

Motif de la demande : Inscription Collectivités

1 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1. Principe actif

Association lévodopa/carbidopa (4/1)

1.2. Originalité

Perfusion intra-duodénale continue de lévodopa/carbidopa.

1.3. Indications

Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper-/dyskinésies sévères et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

Avant la mise en place d'une sonde permanente, une réponse clinique positive au test réalisé par l'administration de Duodopa par une sonde naso-duodénale temporaire est nécessaire.

1.4. Posologie

Duodopa se présente sous forme de suspension dans un gel pour administration intestinale continue. Pour une administration au long cours, ce gel doit être administré directement dans le duodénum à l'aide d'une pompe portable, par une sonde à demeure mise en place lors d'une gastrostomie endoscopique percutanée comprenant la mise en place d'une sonde transabdominale externe et d'une sonde intestinale interne. Une gastro-jéjunostomie radiologique peut être envisagée de manière alternative si la gastrostomie endoscopique percutanée ne peut pas être réalisée. La mise en place de la sonde et l'ajustement de la dose initiale doivent se faire en partenariat avec un service de neurologie.

Une sonde naso-duodénale temporaire doit être utilisée pour déterminer si le patient répond favorablement à cette méthode de traitement et pour ajuster la posologie avant que le traitement par une sonde à demeure ne soit instauré.

La posologie sera adaptée individuellement afin d'obtenir une réponse clinique optimale, minimisant le nombre et la durée des périodes "off" de bradykinésie et des périodes "on" avec dyskinésie invalidante.

Duodopa doit être administrée initialement en monothérapie. L'administration du produit se fera uniquement avec la pompe à Duodopa CADD-legacy (CE 0473).

La prise d'un autre antiparkinsonien en association est possible.

Le traitement avec Duodopa peut être arrêté à tout moment en retirant la sonde à demeure.

Le traitement antiparkinsonien doit être poursuivi avec des médicaments par voie orale, notamment l'association de lévodopa et de carbidopa.

Posologie

La dose totale quotidienne de Duodopa se compose de trois doses ajustées individuellement : la dose matinale en bolus, une dose d'entretien continue, des doses supplémentaires en bolus.

La dose matinale en bolus est administrée avec la pompe, de manière à atteindre rapidement (dans un délai de 10 à 30 minutes) le niveau de dose thérapeutique. Cette dose doit être calculée sur la base de la dose matinale antérieure de lévodopa, à laquelle s'ajoute le volume de remplissage de la sonde. La dose matinale est généralement comprise entre 5

et 10 ml, ce qui correspond à 100 - 200 mg de lévodopa. La dose matinale totale ne doit pas dépasser 15 ml (300 mg de lévodopa).

La dose d'entretien peut être ajustée par paliers de 2 mg/heure (0,1 ml par heure). Cette dose doit être calculée en fonction de la prise quotidienne antérieure de lévodopa par le patient. En cas d'arrêt des traitements associés, la dose de Duodopa devra être adaptée. La dose d'entretien continue est ajustée individuellement. Elle doit être comprise entre 1 et 10 ml/heure (20 à 200 mg de lévodopa/heure) et est habituellement de 2 à 6 ml/heure (40 à 120 mg de lévodopa/heure). Une dose plus élevée peut se révéler nécessaire dans des cas exceptionnels.

Les doses supplémentaires sont administrées en bolus selon les besoins si le patient devient hypokinétique au cours de la journée. La dose supplémentaire doit être ajustée individuellement, variant généralement entre 0,5 et 2,0 ml. Dans de rares cas, une dose plus élevée pourra être nécessaire. Si le besoin de doses supplémentaires quotidiennes est supérieur à 5 par jour, il conviendra d'augmenter la dose d'entretien.

Une fois que la dose initiale a été établie, l'ajustement précis de la dose matinale en bolus, de la dose d'entretien continue et des doses supplémentaires en bolus devra être réalisé pendant les semaines qui suivent le début du traitement.

L'administration nocturne de Duodopa est possible si le tableau clinique le justifie.

Surveillance du traitement

Une diminution brutale de l'efficacité du traitement marquée par des fluctuations motrices récurrentes doit conduire à soupçonner un déplacement de la partie distale de la sonde du duodénum dans l'estomac. Un contrôle radiologique sera alors pratiqué afin de déterminer la localisation de la sonde et son extrémité sera repositionnée dans le duodénum sous contrôle radioscopique.

Interruption du traitement

Les patients doivent être étroitement surveillés en cas de diminution brutale de la posologie, ou s'il est nécessaire d'interrompre le traitement par Duodopa, en particulier chez les patients recevant des neuroleptiques.

En cas de *suspicion* ou de *diagnostic* de démence et de diminution de la vigilance, la pompe ne doit être manipulée que par l'infirmière ou par un parent proche ayant l'expérience de son utilisation.

La cassette de gel doit être connectée à la pompe portable et le système doit être relié à la sonde naso-duodénale, à l'orifice transabdominal ou à la sonde duodénale pour administrer le produit, conformément aux instructions fournies.

Les cassettes sont à usage unique et ne doivent pas être utilisées plus d'une journée (au maximum 16 heures), même en cas de présence de produit résiduel. Il ne faut pas réutiliser une cassette de gel déjà ouverte.

1.5. Propriétés pharmacocinétiques

Duodopa est administré *via* une sonde introduite directement dans le duodénum. La lévodopa est absorbée rapidement et efficacement au niveau de l'intestin par l'intermédiaire d'un système de transport des acides aminés à haute capacité. La forme entérale de lévodopa (Duodopa) possède la même biodisponibilité que la forme orale en comprimés (81 à 98 %).

La variation intra-individuelle de la concentration plasmatique de lévodopa est considérablement moindre avec Duodopa du fait de l'administration entérale continue du

médicament. Les diminutions des fluctuations de la concentration plasmatique de lévodopa diminuent les fluctuations de la réponse au traitement de la maladie de Parkinson.

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

N : Système nerveux
N04 : Antiparkinsoniens
N04B : Dopaminergiques
N04BA : Dopa et dérivés
N04BA02 : Lévodopa et inhibiteur de la décarboxylase

2.2. Médicament à même visée thérapeutique

Apomorphine - Apokinson 10 mg/ml, solution injectable S.C (stylo ou perfusion continue) indiqué dans le traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie au cours de la maladie de Parkinson (phénomène "on-off").

2.3. Autre moyen thérapeutique

Stimulation cérébrale profonde, chez des patients parkinsoniens répondant à des critères de sélection précis.

3 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Les différentes études évaluant l'administration parentérale et entérale de la lévodopa ont été colligées.¹

Deux de ces études ont été comparatives et ont évalué l'efficacité de l'association lévodopa/carbidopa administrée par voie nasoduodénale à l'aide d'enregistrements vidéo (NPP-001-02 et NPP-001-99).

3.1. Étude NPP-001-02

L'étude DIREQT², randomisée, ouverte en cross-over, a comparé l'efficacité de l'association entérale lévodopa/carbidopa administrée en continu à l'aide d'une sonde nasoduodénale à celle d'un traitement conventionnel chez des patients parkinsoniens ayant des fluctuations motrices et dyskinésies malgré un traitement optimisé.

Les patients recevaient chacun des deux traitements pendant 3 semaines. Un ajustement des posologies était effectué lors de la première semaine de traitement.

Le traitement conventionnel associait lévodopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase à d'autres antiparkinsoniens (ICOMT, agonistes dopaminergiques, IMAOB et amantadine). L'apomorphine par voie sous-cutanée pouvait être utilisée.

¹ Nyholm D, Aquilonius SM. Levodopa infusion therapy in Parkinson disease: state of the art in 2004. Clin Neuropharmacol 2004;27(5):245-56.

² Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, Aquilonius SM, Askmark H. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. Neurology 2005;64(2):216-23.

L'évaluation des traitements était réalisée à l'aide de scores attribués à l'état fonctionnel du patient, après lecture en aveugle de séquences d'enregistrements vidéo réalisés toutes les 30 minutes de 8h à 17h pendant 4 jours. L'échelle de cotation utilisée évaluait les fluctuations motrices et les dyskinésies lors de ces séquences d'enregistrement (score -3 à +3) : -3 (période "off" sévère), 0 (période "on" sans dyskinésie), +3 (période "on" avec dyskinésies sévères).

Les critères d'évaluation principaux étaient le pourcentage de cotations dans l'intervalle [-1 ; +1] correspondant à un état fonctionnel "on" considéré comme cliniquement satisfaisant (incluant parkinsonisme ou dyskinésies légères), le pourcentage de cotations dans l'intervalle [-3 ; -2] (période "off" modérée à sévère) et le pourcentage de cotations dans l'intervalle [+2 ; +3] (période "on" avec dyskinésies modérées à sévères).

Parmi les critères secondaires, la variation du score UPDRS³ [Unified Parkinson Disease Rating Scale] a été évaluée.

Vingt-cinq patients ont été inclus dans l'étude. Un patient n'a pas reçu de traitement. Cinq patients ont arrêté prématurément le traitement. Huit patients ont reçu de l'apomorphine sous-cutanée de manière intermittente ou continue pendant la période d'administration du traitement conventionnel.

Résultats de l'analyse en intention de traiter :

Moyennes ($\pm$ ET) des pourcentages de cotations des patients dans les différents intervalles de l'échelle

	Traitement conventionnel	Lévodopa/carbidopa ID*	p
[-1; +1]	74,5 $\pm$ 24,6	90,7 $\pm$ 19,2	< 0,01
[-3 ; -2]	19,2 $\pm$ 17,9	1,8 $\pm$ 5,0	< 0,01
[+2 ; +3]	6,3 $\pm$ 14,6	7,5 $\pm$ 17,3	ns

* administration intraduodénale continu par sonde nasoduodénale

Le score total UPDRS médian mesuré en fin de période de traitement observé sous lévodopa/carbidopa intraduodénale a été inférieur à celui observé sous traitement conventionnel (35 versus 53).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : dyskinésies/hyperkinésies (7 sous traitement conventionnel versus 4 sous lévodopa/carbidopa intraduodénal), constipation (6 vs 2), dépression (5 vs 3) et insomnie (5 vs 1).

En fin d'étude, 16 patients sur 24 ont choisi d'être traités par lévodopa intraduodénale à l'aide d'un système de sonde permanent.

3.2. Autres données d'efficacité

L'étude de pharmacocinétique NPP-001-99⁴ réalisée en cross-over chez 12 patients a montré une moindre variabilité des concentrations plasmatiques de lévodopa chez les

³ UPDRS : Part I, Mentation, Behavior and Mood (0-16) ; Part II, Activities of Daily Living (0-52); Part III, Motor examination (0-108); Part IV, Complication of therapy (0-23). Total score 0-199: 199 represents the worst disability, 0 represents no disability. Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*, vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information 1987, pp 153-163.

⁴ Nyholm D. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. Clin Neuropharmacol. 2003;26(3):156-63.

patients sous Duodopa par rapport aux patients sous Sinemet LP. Les périodes "off" et les dyskinésies ont été moins fréquentes sous Duodopa.

3.3. Données de tolérance

Des résultats succincts de deux études rétrospectives de suivi à long terme réalisées entre 1991 et 2002 chez des patients traités par Duodopa à l'aide d'une sonde duodénale permanente ont été fournis par le laboratoire.

Parmi les 31 patients inclus dans l'étude NPP-002-00, 14 interruptions de traitement et 9 arrêts définitifs de traitement ont été observés, dus dans la plupart des cas à des événements liés au dispositif.

Parmi les 65 patients de l'étude NPP-002-02, 58 patients ont poursuivi le traitement à l'aide d'une sonde permanente et 52 patients ont été traités au moins une année. La durée moyenne de traitement a été de 4 ans. Le suivi de ces patients a montré de fréquents problèmes liés au dispositif (migration et obstruction de la sonde, dysfonctionnement de la pompe) ou liés à la stomie.

Au cours du développement du produit, des modifications apportées au matériel utilisé (tube intra-duodéal et connecteur) ont permis d'améliorer le dispositif d'administration de Duodopa : effectué depuis septembre 2005, le recueil systématique des événements indésirables liés au système d'administration rapporte une diminution de ces événements.

3.4. Conclusion

L'efficacité de la lévodopa en administration continue intraduodénale a été évaluée chez un petit nombre de patients ($n < 100$). L'étude pivot randomisée ouverte réalisée en cross-over chez 24 patients a comparé l'association lévodopa/carbidopa entérale administrée par sonde nasoduodénale à un traitement conventionnel optimisé. Bien que limitées, ces données ont montré une amélioration clinique des patients traités par Duodopa avec une réduction de la durée des périodes "off" et une augmentation des périodes "on" considérées comme cliniquement satisfaisantes.

Les problèmes techniques liés au système d'administration permanent ont motivé son évolution au cours du développement de la spécialité. Les données de tolérance récemment recueillies et fournies par la firme concernant le dispositif actuel montrent une diminution des événements indésirables liés au système d'administration.

Aucune étude comparative lévodopa/carbidopa intraduodéal versus apomorphine en administration continue n'a été présentée. Le laboratoire n'a pas fourni de données concernant des patients en situation de mauvaise tolérance ou d'échec d'un traitement par apomorphine sous-cutanée qui auraient bénéficié d'un traitement par Duodopa.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La maladie de Parkinson associe tremblements au repos, rigidité, bradykinésie ou akinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs sont associés, au cours de l'évolution, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-douloureuses et des troubles mentaux. La maladie de Parkinson s'installe habituellement de façon insidieuse, évolue sur un mode lentement progressif et se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Elle engage le pronostic vital.

Duodopa est un traitement à visée symptomatique destinée à des patients à un stade avancé de la maladie de Parkinson idiopathique avec fluctuations motrices et hyper-/dyskinésies sévères en situation d'échec des associations d'antiparkinsoniens disponibles.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

A ce stade de la maladie, la stimulation cérébrale profonde peut être envisagée chez les patients sélectionnés notamment sur l'âge, les pathologies associées, la sensibilité à la L-Dopa, l'existence de troubles cognitifs et/ou psychiatriques.

Intérêt de santé publique :

La maladie de Parkinson est une situation clinique fréquente qui constitue un poids de santé publique important. Les patients relevant de l'indication représentent un poids de santé publique faible du fait de leur nombre très restreint.

Compte tenu du pronostic actuel de la maladie à un stade avancé associé à la prise en charge habituelle, il existe un besoin thérapeutique en termes de santé publique.

Au vu des données des études cliniques et compte tenu des autres thérapeutiques existantes, l'impact attendu en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie pour cette spécialité est très difficilement évaluable. Il ne peut être au mieux que très faible.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité Duodopa.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Duodopa apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité chez les patients parkinsoniens en échec des autres thérapeutiques médicamenteuses.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des patients à un stade avancé de la maladie de Parkinson idiopathique avec fluctuations motrices et hyper-/dyskinésies sévères en situation d'échec malgré un traitement optimisé par les thérapeutiques médicamenteuses disponibles par voie orale repose sur l'utilisation de trois thérapeutiques :

- stimulation cérébrale profonde,
- administration sous-cutanée d'apomorphine, par injections ponctuelles (stylo-injecteur) ou par perfusion continue (pompe externe portable),
- administration entérale par sonde duodénale permanente de lévodopa/carbidopa.

Le traitement par Duodopa pourra être envisagé :

- chez des patients non éligibles à la stimulation cérébrale profonde,
- en cas de contre-indication, d'intolérance, d'échec à l'apomorphine en perfusion sous-cutanée continue, voire en alternative.

L'instauration du traitement est réalisée à l'hôpital avec détermination de la posologie individuelle adaptée. Une éducation du patient à l'utilisation de la pompe est nécessaire.

4.4. Population cible

La population cible de Duodopa est représentée par les patients parkinsoniens ayant des fluctuations motrices et hyper-/dyskinésies sévères, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

A partir des déclarations de ventes, le nombre de patients traités par an par Apokinon en perfusion continue a été estimé à environ 1 800 (approche maximaliste).
Le nombre de patients relevant d'une stimulation cérébrale profonde a été estimé à 150 cas incidents et à 2 300 le nombre de patients en attente d'un tel traitement.
La population cible de Duodopa est très limitée, de l'ordre de 1 000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Conditionnement

Le conditionnement comprend 7 cassettes de gel correspondant à un traitement pour 7 jours.