

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
23 OCTOBRE 2019

lévodopa / carbidopa
DUODOPA 20 mg/ml + 5 mg/ml, gel intestinal

Réévaluation

► **L'essentiel**

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec modification de la population cible.

Motif de l'examen	Réévaluation de la population cible à la demande du laboratoire
Indication concernée	« Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper ou dyskinésie sévères et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants. »
Population cible	La population cible de DUODOPA ne devrait pas excéder 800 patients.

01 CONTEXTE

Le laboratoire AbbVie a déposé auprès de la commission de la Transparence une demande de réévaluation de la population cible de DUODOPA sur la base de nouvelles données épidémiologiques (étude EPIPARK), complétées par des données de la littérature et avis d'experts.

DUODOPA, gel intestinal à base de levodopa et carbidopa, est indiqué dans le « Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper ou dyskinésie sévères et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants ».

Le RCP précise que :

- « DUODOPA se présente sous forme de suspension dans un gel pour administration intestinale continue. Pour une administration à long terme, ce gel doit être administré directement dans le duodénum ou dans la partie haute du jéjunum 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 pour une raison quelconque. 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/naso-jéjunale temporaire doit être envisagée pour déterminer si le patient répond favorablement à cette méthode de traitement avant qu'une sonde à demeure de gastrostomie endoscopique percutanée avec sonde jéjunale (sonde GEP-J) ne soit mise en place. Si le médecin estime que cette évaluation n'est pas nécessaire, la phase test naso-jéjunale peut être omise et le traitement instauré directement avec la mise en place de la sonde GEP-J. »

La population cible de DUODOPA a fait l'objet de deux réévaluations par la Commission de la Transparence depuis son inscription :

- Dans son avis du 26 avril 2006, lors de la demande d'inscription, la Commission a estimé que le service médical rendu (SMR) de DUODOPA était important et que son amélioration du service médical rendu était mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité chez les patients parkinsoniens en échec des autres thérapeutiques médicamenteuses. La population cible avait été estimée comme étant très limitée, de l'ordre de 1000 patients.
- Lors de la réévaluation de DUODOPA, dans son avis du 24 octobre 2007, la Commission a estimé que ses conclusions en termes de SMR et d'ASMR étaient maintenues et a réévalué la population cible ainsi : « Dans le cadre de prescriptions réservées à des patients parkinsoniens non éligibles à la stimulation cérébrale profonde et en situation d'échec ou d'intolérance à un traitement par apomorphine sous-cutanée, la population cible de DUODOPA est très limitée, quelques centaines de patients. »
- A la demande du laboratoire et sur la base de nouvelles données épidémiologiques (étude observationnelle régionale DUOCIBLE et analyse du PMSI MCO), la Commission a réévalué la population cible de DUODOPA et a conclu dans son avis du 24 juillet 2013 : « la taille de la population cible de DUODOPA avancée par le laboratoire à partir de l'étude DUOCIBLE, 1700 patients, est vraisemblablement surestimée. Les informations fournies par l'enquête réalisée par la Haute Autorité de Santé auprès des centres régionaux Parkinson sont compatibles avec une population cible proche de la borne inférieure de l'intervalle de confiance de l'estimation fournie par l'étude DUOCIBLE (soit 360 patients). »

Les libellés de population cible sont détaillés dans la rubrique « 02 Rappel des précédentes évaluations » de cet avis.

Pour cette nouvelle demande de réévaluation, le laboratoire revendique une population cible de 1745 patients sur la base des données de l'étude EPIPARK complétées par des données de la littérature et avis d'experts.

02 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	26 avril 2006 Inscription aux collectivités
Indication	Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper-/dyskinésie 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.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	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.
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.

Date de l'avis (motif de la demande)	24 octobre 2007 Réévaluation du niveau d'ASMR suite au dépôt de données cliniques et de données techniques complémentaires
Indication	Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper-/dyskinésie 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.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	La prise en compte des données déposées ne permet pas de modifier l'avis précédent de la Commission.
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 le nombre de patients en attente d'un tel traitement à 2 300. Dans le cadre de prescriptions réservées à des patients parkinsoniens non éligibles à la stimulation cérébrale profonde et en situation d'échec ou d'intolérance à un traitement par apomorphine sous-cutanée, la population cible de DUODOPA est très limitée, quelques centaines de patients.

Date de l'avis (motif de la demande)	24 juillet 2013 Réévaluation de la population cible à la demande du laboratoire
Indication	Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper-/dyskinésie 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.
Population cible	Le traitement par DUODOPA peut être envisagé chez les patients au stade avancé de la maladie de Parkinson sensibles à la lévodopa, présentant une réponse insuffisante aux associations d'antiparkinsoniens conventionnels et : - Non éligibles à la stimulation cérébrale profonde ; - En cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec à l'apomorphine en perfusion sous-cutanée continue. La dernière estimation de la population cible de DUODOPA par la Commission (avis du 24 octobre 2007) a été de « quelques centaines de patients », soit 200 à 900 patients. La revue de la littérature n'a pas permis l'identification de données permettant de quantifier la population éligible à DUODOPA. Le laboratoire a proposé une estimation de la population cible à partir de deux sources : - Les données 2006-2010 du PMSI-MCO ; - Les résultats d'une étude observationnelle réalisée dans la région Nord-Pas-de-Calais en 2012. La base de données PMSI-MCO n'est pas adaptée à l'estimation de la population cible de DUODOPA. Elle ne contient aucun indicateur fiable permettant d'identifier les patients atteints d'une maladie de Parkinson à un stade avancé susceptibles de bénéficier de DUODOPA. Les « troubles psychomoteurs » retenus pour définir les patients avec une maladie de Parkinson à un stade avancé (torticolis spasmodique, blépharospasme, troubles dissociatifs) ne signent pas obligatoirement un stade avancé. Les troubles de la marche, les chutes, la grabatérisation, les hallucinations, la dysarthrie ne répondent à la lévodopa et ne déterminent pas non plus l'indication de DUODOPA. Dans l'étude DUOCIBLE réalisée par le laboratoire dans la région Nord-Pas-de-Calais, après redressement pour extrapolation à l'ensemble de la France, 1,4 % (IC 95 % [0,3 ; 2,5]) des patients suivis en neurologie pour une maladie de Parkinson étaient éligibles à un traitement par DUODOPA ce qui extrapolé à l'ensemble des cas prévalents de maladie de Parkinson pris en charge en ALD correspondrait à environ 1 700 patients (1 680 patients IC 95 % : [360 ; 3 000]). L'imprécision de cette estimation est liée au nombre limité de patients inclus dans l'étude DUOCIBLE (442 patients atteints d'une maladie de Parkinson). La Commission regrette que les contre-indications digestives et chirurgicales à la pose d'une sonde gastroduodénale permanente, les contraintes liées au dispositif et l'acceptation du traitement par les patients n'aient pas été prises en compte. Par ailleurs, l'extrapolation des résultats de l'étude DUOCIBLE à l'ensemble des cas prévalents de la maladie de Parkinson nécessite des hypothèses fortes (sur la représentativité des patients vus par les neurologues participant à l'étude DUOCIBLE et la proportion des patients consultant un neurologue au moins une fois par an notamment) contribuant elles aussi à la surestimation de la population cible. En conséquence, il est vraisemblable que la proportion de patients éligibles à DUODOPA déterminée par l'étude DUOCIBLE soit surestimée. Une enquête déclarative a été menée auprès de 22 centres régionaux Parkinson. Dix-sept centres ont répondu. Une majorité de ces centres estime à moins de 5 patients (8 centres) ou entre 5 et 10 patients (4 centres), le

nombre de patients susceptibles de bénéficier de DUODOPA parmi les malades qu'ils suivent. Cette enquête semble confirmer que l'estimation avancée par le laboratoire à partir de l'étude DUOCIBLE d'une population cible de DUODOPA d'environ 1 700 patients est vraisemblablement surestimée.

En conclusion, les données actuellement disponibles ne permettent pas de quantifier avec précision la population cible de DUODOPA en France.

D'après l'étude DUOCIBLE réalisée par le laboratoire dans le Nord-Pas-de-Calais, 1,4 % (IC 95 % [0,3 ; 2,5]) des patients suivis en neurologie pour une maladie de Parkinson étaient éligibles à un traitement par DUODOPA ce qui, extrapolé à la population française correspondrait à environ 1 700 patients (1 680 patients, IC 95 % : [360 ; 3 000]).

Cette étude ne tient pas compte des contre-indications digestives et chirurgicales à la pose d'une sonde gastroduodénale permanente, des contraintes liées au dispositif et de l'acceptation du traitement par les patients, ni de la surestimation liée à sa méthodologie. En effet, l'extrapolation des résultats de l'étude DUOCIBLE à l'ensemble des cas prévalents de la maladie de Parkinson nécessite des hypothèses fortes (sur la représentativité des patients vus par les neurologues participant à l'étude DUOCIBLE et la proportion des patients consultant un neurologue au moins une fois par an notamment) contribuant elles aussi à la surestimation de la population cible.

En conséquence, la taille de la population cible de DUODOPA avancée par le laboratoire à partir de l'étude DUOCIBLE, 1700 patients, est vraisemblablement surestimée.

Les informations fournies par l'enquête réalisée par la Haute Autorité de Santé auprès des centres régionaux Parkinson sont compatibles avec une population cible proche de la borne inférieure de l'intervalle de confiance de l'estimation fournie par l'étude DUOCIBLE (soit 360 patients).

03 REEVALUATION DE LA POPULATION CIBLE

Le laboratoire revendique une population cible de 1745 patients sur la base des données de l'étude EPIPARK réalisée à son initiative, complétées par les données de la littérature et avis d'expert :

- l'inclusion par les 33 neurologues actifs de l'étude EPIPARK de 410 patients parkinsoniens au stade avancé de la maladie, ayant reçu un traitement par lévodopa depuis au moins 3 ans et insuffisamment contrôlés par les traitements antiparkinsoniens conventionnels ; parmi ces 410 patients, entre 46 (14,8%) et 71 (17,3%) étaient éligibles à DUODOPA s'ils remplissaient les 5 critères d'éligibilité prédéfinis¹.
- après extrapolation à la population française des patients parkinsoniens, 55 258 patients seraient à un stade avancé, dont 7 344 à 9 108 éligibles à DUODOPA.
- le laboratoire a pris en compte les éléments supplémentaires suivants comme facteurs limitant le recours à DUODOPA :
 - o 72% des patients parkinsoniens à un stade avancé présentant des complications motrices accepteraient un traitement de seconde ligne (abstract de Fasano et al, 2017²);
 - o un tiers présumé (33%) des patients éligibles accepterait la solution thérapeutique DUODOPA, au vu des facteurs intrinsèques directement liés à l'administration intra-intestinale influant sur la décision finale du patient (prise en charge gastro-entérologique, acceptation de la sonde à demeure par le patient et/ou son entourage).

La réévaluation de cette population cible se base sur :

- l'actualisation du nombre de patients traités pour la maladie de Parkinson ;
- l'actualisation des données d'utilisation disponibles, informatives dans un contexte de traitement de recours dont la lourdeur de mise en place influe sur la décision du patient ;
- l'analyse de l'approche du laboratoire comprenant l'analyse de la méthode de l'étude EPIPARK et des données complémentaires ;
- l'avis d'experts et l'état des pratiques.

La revue de la littérature n'a pas permis l'identification d'autres données permettant d'estimer la population cible de DUODOPA.

03.1 Prévalence du nombre de patients traités pour la maladie de Parkinson en France

D'après une étude de Santé Publique France publiée en 2018 faite à partir des données de remboursement de médicaments antiparkinsoniens, près de 167 000 patients étaient traités pour la maladie de Parkinson en France fin 2015, soit 2,50 patients pour 1 000 personnes³. En termes d'incidence, sur une période d'étude de 2010 à 2015, 25 842 personnes étaient nouvellement traitées, soit 0,39 patients pour 1 000 personnes-années. La fréquence augmentait progressivement avec l'âge jusqu'à 80 ans ; plus de la moitié des patients avaient plus de 75 ans. Cette étude montrait de plus que la distribution géographique de la maladie était caractérisée par une certaine hétérogénéité spatiale.

¹ 1-Fluctuations motrices et hyper/dyskinésie sévères, 2-Réponse à la lévodopa, 3-Non éligible à la SCP, 4-Contre-indication, intolérance ou échec à l'APO, 5-Absence de contre-indication à l'utilisation de Duodopa.

² Fasano A, Seppi K, Fung VSC et al. Abstract : Determination of Eligibility for Device Aided Treatment in Advanced Parkinson's Disease : Results from the OBSERVE-PD Study. 2017.

³ Moisan F, Kab S, Moutengou E et al. Fréquence de la maladie de Parkinson en France. Données nationales et régionales 2010-2015. Saint-Maurice : Santé publique France 2018. Disponible sur : www.santepubliquefrance.fr [consulté le 30/09/2019]

D'après les données de la CNAMTS sur les affiliations ALD, en 2017, environ 126 500 patients étaient inscrits en ALD (Affection Longue Durée) pour une maladie de Parkinson (ALD 16).

03.2 Données d'utilisation de DUODOPA

Les données de vente GERS de janvier 2013 à août 2019 et l'estimation du nombre de patients traités par DUODOPA sont détaillés dans le tableau 1.

Selon une étude ayant évalué rétrospectivement 93 patients traités par DUODOPA entre 2003 et 2009⁴, 90 % des patients étaient traités uniquement pendant la journée (1 cassette/24 heures) et 10 % étaient traités sur 24 heures (2 cassettes/24 heures). L'utilisation moyenne de DUODOPA est donc de 1,1 cassette par jour.

Ainsi, on estime qu'environ 329 patients ont été traités par DUODOPA en 2018 et 399 à la date d'août 2019.

Tableau 1. Nombre d'unités vendues entre 2010 et 2012 (données GERS Hôpital).

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019 (Janvier - août)
DUODOPA gel intestinal sachet 100 ml	30 905	32 543	50 302	73 577	101 199	131 957	106 575
Equivalent patients/an*	77	81	125	183	252	329	399

*consommation moyenne : 1,1 cassette / patient / jour

03.3 Approche d'estimation du laboratoire

Le laboratoire a proposé une estimation de la population cible de DUODOPA à partir de l'étude EPI-PARK réalisée à son initiative.

3.3.1 Etude EPI-PARK : méthodes et résultats

Il s'agit d'une étude épidémiologique non-interventionnelle et multicentrique.

L'objectif principal de cette étude était d'estimer en France métropolitaine le nombre de patients parkinsoniens éligibles à DUODOPA selon les critères suivants :

- Patients parkinsoniens à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésies sévères et répondant à la lévodopa,
- Lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants,
- Non éligibles à la stimulation cérébrale profonde (SCP) ou présentant une contre-indication, une intolérance ou un échec à la perfusion sous cutanée (SC) continue d'apomorphine

Parmi les objectifs secondaires, figurait celui d'estimer le nombre de patients éligibles à DUODOPA réunissant les 2 premiers critères seulement, selon le libellé de l'indication de l'AMM, ainsi que la description des patients inclus à un stade avancé.

⁴ Devos D et al. Patient Profile, Indications, Efficacy and Safety of Duodenal Levodopa Infusion in Advanced Parkinson's Disease. Movement Disorders Vol. 24, No. 7, 2009.

► Méthodes

L'ensemble des neurologues cliniciens, exerçant en France métropolitaine (quel que soit leur mode d'exercice, hospitalier, privé ou mixte) référencés dans la base de données d'IMS Health OneKey⁵ ont été sollicités.

Cette étude s'est déroulée en deux temps :

- les patients parkinsoniens à un stade avancé ont été recensés sur une période de 6 mois par un neurologue participant, en consultation ambulatoire, qu'elle se déroule en secteur hospitalier ou privé. Les critères de recensement étaient les suivants : maladie de Parkinson idiopathique à un stade avancé défini par un traitement par lévodopa depuis au moins 3 ans, avec complications motrices (fluctuations motrices et/ou dyskinésies) et insuffisamment contrôlée par les traitements antiparkinsoniens conventionnels.
- parmi ces patients identifiés, étaient inclus pour une analyse descriptive tous les patients qui l'acceptaient (dans la limite de 20 par centres) ; il s'agissait de décrire les caractéristiques de ces patients et de leur maladie dans l'objectif de définir leur éligibilité à DUODOPA.

L'analyse principale était destinée à estimer le nombre de patients éligibles à DUODOPA selon les 5 critères suivants : fluctuations motrices et hyper/dyskinésie sévères, réponse à la lévodopa, non éligibilité à la stimulation cérébrale profonde, contre-indication, intolérance ou échec à la perfusion sous-cutanée d'apomorphine, absence de contre-indication à l'utilisation de DUODOPA.

L'analyse secondaire était destinée à estimer le nombre de patients éligibles à DUODOPA selon le libellé de l'indication de l'AMM et à partir de 3 des 5 critères définis ci-dessus : fluctuations motrices et hyper/dyskinésie sévères, réponse à la lévodopa, absence de contre-indication à l'utilisation de DUODOPA.

Des extrapolations statistiques sur une année ont été réalisées à partir des données recueillies sur 6 mois en fonction de la proportion réelle de neurologues recrutés dans chaque strate (15 strates correspondant à un des 3 secteurs d'activité hospitalier, privé ou mixte et une des 5 zones téléphoniques géographiques).

► Résultats

Parmi les 2841 neurologues issus de la base de données IMS Health One Key, 1566 ont pu être contactés et sollicités, dont 118 ont accepté de participer à l'étude. Parmi les motifs de refus, 528 ont indiqué qu'ils ne suivaient pas de patients parkinsoniens. Parmi les 118 neurologues qui ont accepté de participer, la mise en place de l'étude a pu être effective chez 38 d'entre eux ayant complété l'ensemble des formalités. Enfin, 33 d'entre eux ont été actifs, c'est-à-dire ont inclus au moins un patient dans la partie CORE de l'étude.

Un total de 688 patients avec une maladie de Parkinson à un stade avancé ont été recensés par les 33 neurologues actifs. Parmi ces patients, 410 ont été retenus dans l'analyse principale descriptive. Il s'agissait plus fréquemment d'hommes (58,3%), et plus de la moitié des patients étaient âgés de plus de 70 ans (55,6%) avec un âge moyen de 71,1 ans ($\pm 9,4$). La maladie de Parkinson avait été diagnostiquée en moyenne depuis 12,5 ans ($\pm 5,9$) et les complications motrices de la maladie étaient apparues depuis 5,9 ans en moyenne ($\pm 4,5$). Sur le plan clinique, la plupart des patients (70,5%) étaient jugés dans un bon ou un excellent état général.

En termes de traitement, 99,5% des patients étaient traités par au moins un traitement antiparkinsonien. Tous les patients avaient reçu de la lévodopa per os depuis en moyenne 12,2 ans ($\pm 9,7$). La majorité des patients (97,0%) continuaient de recevoir ce traitement au moment de leur inclusion dans l'étude : agonistes dopaminergiques (32,2%), agonistes dopaminergiques + IMAO-B (17,3%), IMAO-B (10,4%).

La sensibilité à la lévodopa avait été évaluée par un test de réponse à la levodopa chez 13,7 % des patients. Le rapport indique que la sensibilité à la lévodopa avait été confirmée par le neurologue pour 341 des 354 patients n'ayant pas eu de test.

⁵ En 2015, date de validation du protocole, 2 611 neurologues faisaient partie de cette base dont 1809 pratiquaient uniquement à l'hôpital (69 %), 429 exclusivement en ville et 377 avaient une activité mixte.

Analyse principale : nombre de patients éligibles à DUODOPA selon les 3 critères de l'objectif principal

L'éligibilité à DUODOPA a été évaluée sur la base des 5 critères prévus et rappelés : fluctuations motrices et hyper/dyskinésie sévères, réponse à la lévodopa, non éligibilité à la stimulation cérébrale profonde, contre-indication, intolérance ou échec à la perfusion sous-cutanée d'apomorphine, absence de contre-indication à l'utilisation de DUODOPA.

Parmi les 410 patients, entre 15 et 17 % remplissaient les critères d'éligibilité à DUODOPA tels que définis dans la méthode et après application de deux méthodes de gestion des données manquantes, celles-ci ayant été nombreuses :

- Si au moins un des critères était manquant, le patient était considéré comme inéligible à un traitement par stimulation cérébrale profonde ou par apomorphine et donc éligible à DUODOPA, aboutissant à une fourchette haute de 17 % d'éligibilité à DUODOPA ;
- Si au moins un des critères concernant la stimulation cérébrale profonde ou le traitement par apomorphine était manquant, le patient était considéré comme éligible à un traitement par stimulation cérébrale profonde ou par apomorphine et donc inéligible à DUODOPA, aboutissant à une fourchette basse de 15 % d'éligibilité à DUODOPA ;

Analyse secondaire : nombre de patients correspondant au libellé de l'indication de DUODOPA

Le nombre de patients éligibles à DUODOPA selon le libellé de l'indication de l'AMM et à partir de 3 des 5 critères définis dans les méthodes a été de 98 (24 %) sur les 410 inclus.

Extrapolation des résultats à la population française

Ces résultats observés sur 410 patients ont été extrapolés de manière à obtenir le nombre de patients atteints de maladie de Parkinson à un stade avancé, suivis par l'ensemble des neurologues en France métropolitaine sur une année complète d'activité. Ce nombre a été estimé à 55 258.

Les pourcentages retrouvés dans l'étude sur l'éligibilité à DUODOPA appliqués à cette population suggèrent que 7 344 patients et 9 108 patients seraient des patients à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésies sévères et répondant à la lévodopa, pour lesquels les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants, et non éligibles à la stimulation cérébrale profonde ou présentant une contre-indication, une intolérance ou un échec à la perfusion sous cutanée continue d'apomorphine.

Environ 14 730 patients répondraient au seul libellé de l'indication de l'AMM.

3.3.2 Données complémentaires à l'étude EPI-PARK

Le laboratoire propose de prendre en compte les paramètres suivants pour l'estimation de la population cible de DUODOPA :

- « 72% des patients parkinsoniens à un stade avancé présentant des complications motrices accepteraient un traitement de seconde ligne⁶, ce qui appliqué à DUODOPA, correspondrait à 5 288 patients,
- Des facteurs intrinsèques à l'administration intra-intestinale influent sur la décision finale du patient (prise en charge gastro-entérologique, acceptation de la sonde à demeure par le patient et/ou son entourage). En l'absence de données disponibles, il a été estimé qu'en moyenne, seulement un tiers (33%) des patients éligibles accepteraient l'initiation d'un traitement par DUODOPA (selon avis d'experts). »

Aussi, en tenant compte de ces éléments, le laboratoire estime la population cible à 1 745 patients. »

⁶ Fasano A, Seppi K, Fung VSC et al. Abstract : Determination of Eligibility for Device Aided Treatment in Advanced Parkinson's Disease : Results from the OBSERVE-PD Study. 2017

03.4 Résumé et discussion

Le laboratoire revendique une population cible de 1745 patients sur la base des données de l'étude EPIPARK réalisée à son initiative, complétées par les données de la littérature et avis d'expert :

- l'inclusion par les 33 neurologues actifs de l'étude EPIPARK de 410 patients parkinsoniens au stade avancé de la maladie, ayant reçu un traitement par lévodopa depuis au moins 3 ans et insuffisamment contrôlés par les traitements antiparkinsoniens conventionnels ; parmi ces 410 patients, entre 46 (14,8%) et 71 (17,3%) étaient éligibles à DUODOPA s'ils remplissaient les 5 critères d'éligibilité prédéfinis.
- après extrapolation à la population française des patients parkinsoniens, 55 258 patients seraient à un stade avancé, dont 7 344 à 9 108 éligibles à DUODOPA.
- le laboratoire a fourni le nombre de patients correspondant au libellé d'AMM de DUODOPA en dehors de toute prise en compte du dispositif et de son évaluation qui le place nécessairement après toute autre alternative (estimation extrapolée de 14 730 patients)
- le laboratoire a pris en compte les éléments supplémentaires suivants comme facteurs limitant le recours à DUODOPA :
 - o 72% des patients parkinsoniens à un stade avancé présentant des complications motrices accepteraient un traitement de seconde ligne (abstract de Fasano et al, 2017) soit 5 288 des 7 344 patients éligibles ;
 - o un tiers présumé (33%) des patients éligibles accepterait la solution thérapeutique DUODOPA, au vu des facteurs intrinsèques directement liés à l'administration intra-intestinale influant sur la décision finale du patient (prise en charge gastro-entérologique, acceptation de la sonde à demeure par le patient et/ou son entourage).

La nouvelle approche du laboratoire présente de nombreuses limites :

- le faible nombre de neurologues (n=33) et de patients à un stade avancé (n=410) ayant participé à l'étude EPI-PARK entraîne une incertitude importante sur la transposabilité de ces résultats à la population de patients ayant une maladie de Parkinson. Ainsi l'estimation du nombre de patients au stade avancé en France métropolitaine, issue de l'extrapolation de cette étude, n'est pas robuste.
- le nombre de données manquantes concernant les critères d'éligibilité à DUODOPA, relevées dans le rapport clinique et ayant conduit à définir deux méthodes de gestion, interroge sur l'homogénéité et la reproductibilité des réponses sur ces critères.
- l'inclusion de neurologues issus de Centres Experts Parkinson, ayant une bonne connaissance de ce traitement de recours, n'est pas connue. En l'absence d'expérience sur cette pratique, les cliniciens pourraient surestimer l'éligibilité à DUODOPA ou sous-estimer la présence de contre-indications à DUODOPA.
- l'extrapolation à la population française des données sur 6 mois à une année d'activité ajoute de l'incertitude à cette estimation.
- il est à noter que, du fait de ces données d'efficacité, de tolérance et des contraintes liées au dispositif décrites dans le RCP, ce traitement a été réservé en recours par la commission de la Transparence (avis du 26/04/2006), en cas d'échec des autres thérapeutiques et notamment en cas de non éligibilité à la stimulation cérébrale profonde, et de contre-indication, d'intolérance ou d'échec à la perfusion sous-cutanée d'apomorphine : de ce fait, les résultats de l'analyse secondaire d'EPI-PARK ne peuvent être retenus (estimation de 14 730 patients).
- enfin, il est à souligner que de par leur origine (abstract et avis d'expert), les données complémentaires fournies sur l'acceptabilité du traitement ne sont pas vérifiables et ne peuvent être retenues, bien que cet aspect soit pertinent pour ce type de traitement nécessitant la pose d'une sonde à demeure.

Au total, cette étude assortie des limites méthodologiques décrites ci-dessus ne permet pas d'estimer avec fiabilité la population cible des patients relevant d'un traitement par DUODOPA. De plus, l'estimation de 7 344 patients éligibles à DUODOPA est surestimée selon avis d'expert.

Pour rappel, en 2013, la Commission avait évalué la population cible à 360 patients sur la base de la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de l'estimation issue de l'étude DUOCIBLE (réalisée par le laboratoire), celle-ci ayant été confrontée aux informations d'une enquête réalisée par la Haute Autorité de Santé auprès des centres régionaux Parkinson.

Les contraintes liées au dispositif décrites dans le RCP ont un impact sur son positionnement dans la stratégie thérapeutique (avis de la Commission du 26/04/2006) et sur son utilisation par les praticiens et l'acceptabilité par le patient. Pour l'estimation de cette population cible, cet impact doit être pris en compte. Ce traitement est en effet réservé en dernier recours et sous condition d'acceptation du patient. Dans ce cadre, en l'absence de données épidémiologiques robustes disponibles, le recours aux données d'utilisation et des pratiques hospitalières est privilégié.

Les données d'utilisation indiquent une augmentation annuelle progressive du recours à DUODOPA, qui tend néanmoins à ralentir. Cette augmentation progressive peut s'expliquer par l'expérience et le recul connu des praticiens sur ce type de traitement. Ainsi en 2018, le nombre de patients traités estimés à partir des données GERS était d'environ 330. En août 2019, le nombre de patients traités selon ces mêmes données est estimé à environ 400.

Face à l'augmentation de la prévalence de la maladie de Parkinson et du nombre de patients inscrits sous cette ALD, et considérant la tendance d'augmentation d'utilisation de DUODOPA et le développement de cette pratique au sein de certains centres, la population cible de DUODOPA a été modifiée. Elle ne devrait toutefois pas excéder 800 patients d'après avis d'expert.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Face à l'augmentation de la prévalence de la maladie de Parkinson et du nombre de patients inscrits sous cette ALD, et considérant la tendance d'augmentation des pratiques d'utilisation de DUODOPA, la population cible de DUODOPA a été modifiée. Elle ne devrait toutefois pas excéder 800 patients d'après avis d'expert.

05 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 23 octobre 2019
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>DUODOPA 20 mg/ml + 5 mg/ml, gel intestinal</u> B/ 7 sachets PVC de 100 ml contenant 2000 mg de lévodopa et 500 mg de carbidopa (CIP : 34009 365 110 0 2)
Demandeur	Laboratoire ABBVIE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 14 septembre 2004
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	N04BA02 (lévodopa et inhibiteur de la décarboxylase)