



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 MARS 2022

lévodopa/carbidopa/entacapone

LECIGIMON 20 mg/5 mg/20 mg par ml, gel intestinal

Première évaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévère, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens par voie orale n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La stratégie initiale de prise en charge de la maladie est fonction de la présence ou non de symptômes parkinsoniens avec gêne fonctionnelle, avec l'instauration d'un traitement uniquement en présence de gêne. En cas de gêne minimale, les traitements seront considérés selon le symptôme prédominant et l'âge parmi les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO B), les agonistes dopaminergiques par voie orale ou transdermique et les anticholinergiques.

En cas de retentissement fonctionnel, les agonistes dopaminergiques seront privilégiés chez les patients de moins de 65 ans tandis que la L-Dopa sera privilégiée chez le sujet âgé.

Après une période de stabilisation de durée plus ou moins longue, la situation clinique s'aggrave du fait de la survenue de complications motrices liées au traitement dopaminergique (fluctuations motrices, effets on/off, dyskinésies) et de l'apparition ou de l'aggravation de signes propres à la maladie non dopa-dépendants. Une réévaluation de la prescription médicale et des médicaments associés susceptibles d'aggraver les complications motrices et non motrices doit être réalisée avec si

besoin par la suite une optimisation de la dopathérapie pour tendre vers une stimulation dopaminergique continue (fractionnement de la dose quotidienne, adaptation des horaires de prise, changement de galénique, modifications alimentaires).

Il peut ainsi par la suite être envisagé l'ajout de traitement à la L-Dopa avec :

En 1ère intention :

* les agonistes dopaminergiques en administration orale ou transdermique :

- non dérivés de l'ergot de seigle en première intention : ropinirole, piribédil, pramipexole, rotigotine (dispositif transdermique).
- agonistes dérivés de l'ergot de seigle qui demandent une surveillance cardiaque annuelle par échocardiographie (risque de survenue de valvulopathies) : bromocriptine, lisuride ;

* les ICOMT avec :

- l'entacapone, qui a l'intérêt d'augmenter significativement la durée des épisodes ON et peut souvent permettre de réduire les doses de L-dopa ;
- le tolcapone, si l'entacapone est insuffisamment efficace ou mal tolérée (le traitement par tolcapone ne doit pas excéder 3 semaines en cas d'inefficacité, en raison de sa toxicité, notamment hépatique et un dosage régulier des ASAT-ALAT est nécessaire)

* les IMAOB.

Il est également possible d'envisager une association de ces différentes molécules.

En seconde intention :

- les anticholinergiques à visée antitremorifique uniquement, chez les patients sans détérioration cognitive uniquement
- l'amantadine, reste une option thérapeutique utile dans la prise en charge des dyskinésies ou fluctuations induites par la lévodopa. Dans les autres situations cliniques de la maladie de Parkinson, en particulier au début de la maladie, l'amantadine à libération immédiate n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives médicamenteuses.
- l'apomorphine en injections sous cutanées discontinues, indiquée dans le traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie au cours de la maladie de Parkinson (phénomène on-off).

Dans les situations de recours et selon les recommandations nationales, européennes (EFNS/MDS-ES) et internationales, les traitements invasifs tels que la stimulation cérébrale profonde, l'apomorphine en perfusions sous-cutanées continues ou l'administration entérale de lévodopa-carbidopa peuvent être envisagées chez certains patients.

Place de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) dans la stratégie thérapeutique :

Compte-tenu :

- des données limitées issues d'une étude de pharmacocinétique *versus* DUODOPA (lévodopa/carbidopa) réalisée à court terme (deux jours) sur un faible effectif de patients (n=11), n'ayant pas permis de démontrer l'intérêt clinique de l'ajout de l'entacapone à la bithérapie levodopa/carbidopa administrée par une pompe implantable ;
- du fait que la pompe implantable administrant LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) est différente de celle administrant DUODOPA (lévodopa/carbidopa), ce qui pose la contrainte de changement de pompe lors d'une éventuelle modification du traitement,

la Commission considère que LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévère, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens par voie orale n'ont pas donné de résultats satisfaisants. »
SMR	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet
ISP	LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données limitées issues d'une étude de pharmacocinétique versus DUODOPA (lévodopa/carbidopa) réalisée à court terme (deux jours) sur un faible effectif de patients (n=11), n'ayant pas permis de démontrer l'intérêt clinique de l'ajout de l'entacapone à la bithérapie levodopa/carbidopa administrée par une pompe implantable ; - du fait que la pompe implantable administrant LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) est différente de celle administrant DUODOPA (lévodopa/carbidopa), ce qui pose la contrainte de changement de pompe lors d'une éventuelle modification du traitement, <p>la Commission considère que LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé.</p>
Population cible	Sans objet

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévère, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens par voie orale n'ont pas donné de résultats satisfaisants. ».

LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) a obtenu l'AMM par procédure de reconnaissance mutuelle le 2 septembre 2021. Cette spécialité se présente sous forme de gel intestinal à base d'une association fixe de lévodopa, carbidopa et entacapone destinée à une administration continue (dans le duodénum ou la partie haute du jéjunum) via une sonde intestinale reliée à une pompe portable.

Actuellement, une spécialité en gel intestinal à base de lévodopa et carbidopa est disponible : il s'agit de la spécialité DUODOPA (lévodopa/carbidopa) 20 mg/ml + 5 mg/ml, gel intestinal, disposant d'une indication similaire à celle de LECIGIMON¹(lévodopa/carbidopa/entacapone). Cette spécialité est inscrite sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et sur la liste de rétrocession².

02 INDICATION

« Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévère, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens par voie orale n'ont pas donné de résultats satisfaisants. »

03 POSOLOGIE

« Posologie

La posologie sera adaptée individuellement afin d'obtenir une réponse clinique optimale, ce qui consiste à maximiser le temps « ON » utile pendant la journée en minimisant le nombre et la durée des périodes « OFF » (bradykinésie) et en minimisant le temps « ON » avec dyskinésies invalidantes.

La dose totale quotidienne de LECIGIMON se compose de trois doses ajustées individuellement : la dose matinale en bolus, la dose d'entretien continue et les doses supplémentaires en bolus. Le traitement est habituellement limité à la période d'éveil du patient. Si cela est justifié sur le plan médical, LECIGIMON peut être administré jusqu'à 24 heures par jour. La dose journalière maximale recommandée est de 100 mL (soit 2000 mg de lévodopa, 500 mg de carbidopa monohydratée et 2000 mg d'entacapone ; voir également rubrique 4.4).

Durant l'administration de la dose d'entretien, le profil des concentrations plasmatiques de lévodopa en fonction du temps a un aspect quelque peu différent, avec une augmentation graduelle de la concentration plasmatique de lévodopa tout au long de la journée, par rapport à ce qui a été précédemment observé avec du gel intestinal contenant de la lévodopa/carbidopa. Un exemple de profil des concentrations plasmatiques en fonction du temps lors de l'utilisation de LECIGIMON est fourni à la rubrique 5.2 du RCP. Si nécessaire et au cas par cas, la pompe peut être préprogrammée afin de délivrer jusqu'à trois doses d'entretien dans la journée par période de 24 heures. En cas de dyskinésies en fin de journée, une réduction de 10–20 % de la dose en milieu de journée pourrait

¹ L'indication AMM de DUODOPA (lévodopa/carbidopa) est la suivante : « Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyper ou dyskinésie sévère et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants »

² <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/medicaments-retrocedes-retrocession> [accédé le 04/01/2022]

être pertinente. Toutes les doses d'entretien doivent être augmentées progressivement jusqu'à obtenir l'effet clinique souhaité.

La fonction de doses d'entretien multiples peut également être utile, par exemple, chez les patients présentant des dyskinésies ou une raideur persistante et nécessitant, de façon récurrente, des doses supplémentaires en fin de journée, ou chez les patients recevant le traitement sur 24 heures et nécessitant une réduction de la dose d'entretien durant la nuit.

Dose matinale

La dose matinale est administrée avec la pompe de manière à atteindre rapidement (dans un délai de 30 minutes) le niveau de dose thérapeutique. La dose est ajustée par paliers de 0,1 mL (2 mg). La dose matinale totale 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).

Dose d'entretien continue

La dose d'entretien continue est administrée avec la pompe de manière à maintenir le niveau de dose thérapeutique. La dose d'entretien peut être ajustée par paliers de 2 mg/heure (0,1 mL par heure). La dose d'entretien est généralement de 0,7–5,0 mL/heure (15–100 mg de lévodopa/heure). La dose journalière maximale recommandée est de 100 mL (2000 mg de lévodopa).

Doses supplémentaires en bolus

Les doses supplémentaires sont administrées selon les besoins si le patient devient hypokinétique. La dose supplémentaire est généralement inférieure à 3 mL mais elle doit être ajustée individuellement. Si le besoin de doses supplémentaires quotidiennes est supérieur à 5 par jour, l'augmentation de la dose d'entretien devra être envisagée.

Titration chez les patients passant d'une association de lévodopa/carbidopa à LECIGIMON

LECIGIMON contient de l'entacapone qui augmente les effets de la lévodopa. Par conséquent, il pourra s'avérer nécessaire de réduire la dose journalière totale de LECIGIMON de 20–35 % en moyenne par rapport à la dose de lévodopa et carbidopa reçue précédemment par le patient en l'absence d'inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). Dans la mesure où l'effet de l'entacapone sur la lévodopa est dépendant de la dose, une réduction plus importante de la dose est attendue chez les patients recevant des doses élevées.

La détermination de la dose initiale est basée sur la dose journalière de lévodopa du patient. La dose matinale doit être équivalente à la dose matinale antérieure de lévodopa, afin d'atteindre une concentration plasmatique thérapeutique le plus rapidement possible, plus le volume nécessaire pour remplir la sonde. La dose d'entretien continue doit être basée sur la dose journalière de lévodopa du patient (en excluant la dose matinale) et initialement réduite à 65 % de la dose journalière antérieure de lévodopa. Les doses sont ensuite augmentées graduellement, en fonction des symptômes cliniques, jusqu'à obtention de l'effet souhaité.

[...]

Titration chez les patients passant d'une association de lévodopa/bensérazide à LECIGIMON

L'entacapone augmente légèrement plus (de 5 à 10 %) la biodisponibilité de la lévodopa à partir des préparations standard de lévodopa/bensérazide qu'avec des préparations standard de lévodopa/carbidopa. La transition d'une association de lévodopa/bensérazide à LECIGIMON n'a pas été étudiée.

Titration chez les patients passant d'une association de lévodopa/carbidopa/entacapone à LECIGIMON

La détermination de la dose initiale est basée sur la dose journalière de lévodopa du patient. La dose matinale initiale doit être équivalente à la dose matinale antérieure de lévodopa, plus le volume nécessaire pour remplir la sonde. La dose d'entretien continue est convertie selon un ratio de un pour un et est basée sur la dose journalière de lévodopa du patient (en excluant la dose matinale). Les doses sont ensuite augmentées graduellement, en fonction des symptômes cliniques, jusqu'à obtention de l'effet souhaité.

La transition chez les patients passant d'une association de lévodopa/inhibiteur de la DDC/tolcapone à LECIGIMON n'a pas été étudiée.

Transition chez les patients passant d'un traitement par agonistes dopaminergiques à LECIGIMON

Lors de la transition d'un traitement par agonistes dopaminergiques à LECIGIMON en monothérapie, le risque de symptômes de sevrage des agonistes dopaminergiques doit être pris en compte et un arrêt brutal des agonistes dopaminergiques doit être évité.

Surveillance du traitement

Après la titration initiale, la dose matinale et la dose d'entretien sont finement ajustées sur une période de quelques semaines.

LECIGIMON est initialement administré en monothérapie. Si nécessaire, d'autres médicaments antiparkinsoniens peuvent être pris de façon concomitante (pour le traitement concomitant de la maladie de Parkinson, voir également rubriques 4.3 et 4.5 du RCP). En cas d'arrêt ou de modification du traitement par d'autres médicaments antiparkinsoniens, il peut être nécessaire d'ajuster les doses de LECIGIMON.

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/jéjunum dans l'estomac. Un contrôle radiologique doit alors être pratiqué afin de déterminer la localisation de la sonde. En cas de positionnement incorrect, l'extrémité de la sonde sera repositionnée dans le duodénum/la partie haute du jéjunum.

Traitement dans le contexte d'une démence

En cas de suspicion ou de diagnostic de démence avec abaissement du seuil de confusion, la pompe doit être manipulée uniquement par un professionnel de santé ou un soignant.

Abus du médicament

En cas de suspicion d'abus du médicament, la pompe utilisée avec LECIGIMON (Crono LECIG) est équipée d'une fonction de verrouillage. Cette fonction empêche le patient de modifier les paramètres de la pompe.

Populations particulières

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de LECIGIMON dans la population pédiatrique dans l'indication de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices sévères et hyperkinésie/dyskinésie.

Sujets âgés

L'expérience d'utilisation de l'association lévodopa/carbidopa/entacapone chez le sujet âgé est importante. Les doses pour tous les patients, y compris les patients âgés, sont ajustées individuellement par titration.

Insuffisance hépatique

La dose de LECIGIMON est ajustée individuellement par titration afin d'obtenir l'effet optimal (qui correspond à des expositions plasmatiques à la lévodopa, la carbidopa et l'entacapone optimisées

individuellement). Par conséquent, les effets potentiels de l'insuffisance hépatique sur l'exposition à la lévodopa, la carbidopa et l'entacapone sont pris en compte par la titration de la dose. Aucune étude sur la pharmacocinétique de la carbidopa et de la lévodopa n'a été conduite chez des patients insuffisants hépatiques. L'élimination de l'entacapone est réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il est par conséquent recommandé de réaliser la titration de la dose avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il peut être nécessaire de réduire la dose (voir rubrique 5.2). LECIGIMON ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

La dose de LECIGIMON est ajustée individuellement par titration afin d'obtenir l'effet optimal (qui correspond à des expositions plasmatiques à la lévodopa, la carbidopa et l'entacapone optimisées individuellement). Par conséquent, les effets potentiels de l'insuffisance rénale sur l'exposition à la lévodopa, la carbidopa et l'entacapone sont pris en compte par la titration de la dose. L'insuffisance rénale ne modifie pas la pharmacocinétique de l'entacapone. Aucune étude particulière de la pharmacocinétique de la lévodopa et de la carbidopa n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence est donc de mise lors de la titration de la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, y compris chez les patients dialysés (voir rubrique 5.2 du RCP).

Interruption du traitement

Le traitement par LECIGIMON peut être interrompu à tout moment en retirant la sonde et en laissant la plaie cicatriser.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive si une réduction brutale de la dose ou un arrêt du traitement par LECIGIMON est nécessaire, en particulier si le patient reçoit des antipsychotiques (voir rubrique 4.4 du RCP).

En cas d'arrêt du traitement, le patient doit recevoir un autre traitement.

Mode d'administration

LECIGIMON est un gel pour administration intestinale continue (dans le duodénum ou la partie haute du jéjunum). LECIGIMON doit être administré exclusivement au moyen de la pompe Crono LECIG (CE 0476). Un manuel contenant des instructions pour l'utilisation de la pompe portable est fourni avec la pompe.

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 de test naso-jéjunale peut être omise et le traitement instauré directement avec la mise en place de la sonde GEP-J.

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 doivent se faire en partenariat avec un service de neurologie.

Remplacement de la cassette

Lorsqu'une nouvelle cassette va être utilisée, elle doit être connectée à la pompe portable et le système doit être relié à la sonde pour administrer le produit, conformément aux instructions fournies.

Les cassettes de médicament sont à usage unique et ne doivent pas être utilisées plus de 24 heures. [...] »

04 BESOIN MEDICAL

La maladie de Parkinson est la deuxième cause en fréquence de maladie neurodégénérative et la deuxième cause de handicap moteur d'origine neurologique chez le sujet âgé (après les accidents vasculaires cérébraux)³. En 2015, environ 166 000 personnes étaient traitées pour une maladie de Parkinson en France soit 2,5 patients pour 1 000 habitants⁴. La fréquence augmente progressivement avec l'âge jusqu'à 80 ans et plus de la moitié des patients ont plus de 75 ans². La cause exacte de la maladie de Parkinson n'est pas connue et serait d'origine multifactorielle combinant des facteurs génétiques et environnementaux.

L'atteinte dégénérative est multisystémique avec :

- une atteinte de la voie nigrostriée dopaminergique à l'origine des symptômes cardinaux (tremblement de repos, bradykinésie/akinésie, hyperkinésie, rigidité et instabilité posturale) répondant au traitement substitutif dopaminergique
- une atteinte des systèmes cholinergiques, noradrénergique et sérotoninergiques responsables de symptômes non moteurs variables dopa-résistants (constipation, asthénie, dépression et anxiété, troubles du sommeil...)

Cette dégénérescence a pour conséquence la mort neuronale par apoptose.

Le diagnostic de la maladie est difficile car les symptômes sont d'apparition insidieuse et d'évolution intermittente. Elle évolue vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

La prise en charge thérapeutique initiale de la maladie est symptomatique et fonction de l'importance de la gêne fonctionnelle et de l'âge de début. En cas de gêne minime, les traitements adaptés sont les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO B), les agonistes dopaminergiques par voie orale ou transdermique et les anticholinergiques. En cas de retentissement fonctionnel, les agonistes dopaminergiques seront privilégiés chez les patients de moins de 65 ans tandis que la lévodopa (L-Dopa) sera privilégiée chez le sujet âgé.

Après une période de stabilisation de durée plus ou moins longue, la situation clinique s'aggrave du fait notamment de complications motrices liées au traitement dopaminergique (fluctuations motrices, effets on/off, dyskinésies) et de l'apparition ou de la réapparition de signes propres à la maladie de Parkinson non dopa-dépendants tels que la dysautonomie et les signes neuropsychiatriques. Les fluctuations motrices sont caractérisées par la réapparition de la symptomatologie parkinsonienne au cours du nyctémère. Elles sont annoncées par l'apparition d'une akinésie au réveil et d'une akinésie de fin de dose ; elles deviennent ensuite plus soudaines, plus intenses et imprévisibles (phénomènes on/off). Ces complications apparaissent chez 80 à 90 % des patients parkinsoniens après 10 ans de traitement⁵.

Une réévaluation de la prescription médicale et des médicaments associés susceptibles d'aggraver les complications motrices et non motrices est alors nécessaire ainsi qu'une optimisation de la dopathérapie pour tendre vers une stimulation dopaminergique continue.

Par la suite, des traitements peuvent être envisagés en ajout à la L-Dopa avec (cf. annexe 1) :

- En première intention :

- les agonistes dopaminergiques en administration orale ou transdermique :
- les ICOMT avec l'entacapone et le tolcapone, si l'entacapone est insuffisamment efficace ou mal tolérée (le traitement par tolcapone ne doit pas excéder 3 semaines en cas d'inefficacité, en raison de sa toxicité, notamment hépatique et un dosage régulier des ASAT-ALAT est nécessaire) ; à noter que la Commission a évalué en 2019 la spécialité ONGENTYS

³ Haute Autorité de Santé (HAS) – Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson – Septembre 2016

⁴ 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. 69 p.

⁵ Bastide MF, Bézard E. L-dopa induced dyskinesia in Parkinson's disease. Bull Acad Natl Med. 2015 ;199 : 201-12.

(opicapone)⁶, ICOMT indiqué en association aux préparations à base de lévodopa/inhibiteurs de la DOPA décarboxylase (IDDC) comme traitement chez les patients adultes souffrant de la maladie et présentant des fluctuations motrices de fin de dose, non stabilisés sous association lévodopa/IDDC. A la date de cet avis, cette spécialité n'est actuellement pas disponible.

- les IMAO B
 - Puis en seconde intention :
- Les anticholinergiques à visée antitremorifique uniquement, chez les patients sans détérioration cognitive uniquement.
- L'amantadine, reste une option thérapeutique utile dans la prise en charge des dyskinésies ou fluctuations induites par la lévodopa. Dans les autres situations cliniques de la maladie de Parkinson, en particulier au début de la maladie, l'amantadine à libération immédiate n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives médicamenteuses.
- L'apomorphine en injections sous cutanées discontinues, indiquée dans le traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie au cours de la maladie de Parkinson (phénomène on-off).
 - Enfin, au stade avancé de la maladie de Parkinson, et en situation de recours en l'absence d'indication de la stimulation cérébrale profonde, l'utilisation de traitements dopaminergiques en administration continue peut-être envisagée :
- apomorphine en perfusions continues à l'aide d'une pompe : traitement d'appoint lorsque l'administration discontinue d'apomorphine n'est plus adaptée, dans certaines formes sévères de la maladie de Parkinson ;
- lévodopa-carbidopa (administration entérale par sonde duodénale permanente) : 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 ; à ce jour, une spécialité à base d'association lévodopa/carbidopa en administration intestinale continue (DUODOPA) est disponible et agréée aux collectivités avec une inscription également sur la liste des spécialités rétrocédées.

Au total, le besoin médical est partiellement couvert par les alternatives disponibles, dont la spécialité DUODOPA (lévodopa/carbidopa) en administration intestinale continue, à un stade avancé de la maladie lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens par voie orale n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévère, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens par voie orale n'ont pas donné de résultats satisfaisants. (Tableau 1).

⁶ Avis de la Commission du 23 janvier 2019. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2904836/fr/ongentys-opicapone-anti-parkinsoniens-dopaminergiques [accédé le 04/01/2022]

Tableau 1 - Comparateurs cliniquement pertinents de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone)

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
DUODOPA 20 mg/ml + 5 mg/ml, gel intestinal (lévodopa/carbidopa) <i>Abbvie</i>	Oui	Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévère et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants.	24/10/2007 (réévaluation de l'ASMR)	Sans objet	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique	Oui (Coll uniquement**)
			26/04/2006 (inscription)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique	
APOKINON et ses génériques (apomorphine) <i>Aguettant</i>	Non	Traitement des fluctuations motrices (phénomène on-off) chez les patients atteints de la maladie de parkinson insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale.	11/01/2017 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui
			5/07/1995 (inscription)	Sans objet	ASMR II dans la stratégie thérapeutique	
DOPACEPTIN essentiellement similaire à APOKINON (chlorhydrate d'apomorphine) <i>Ever neuro pharma GMBH</i>	Non	Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson : traitement des fluctuations motrices invalidantes (phénomène 'on-off') persistant malgré un traitement avec des doses adaptées d'un traitement antiparkinsonien par voie orale.	16/03/2016	Important	ASMR V par rapport à APOKINON (apomorphine)	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

ASMR : amélioration du service médical rendu, DCI : dénomination commune internationale, SMR : service médical rendu

** cette spécialité est également inscrite sur la liste rétrocession

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans les cas sévères de fluctuations motrices comme dans certaines formes précoces de la maladie, la stimulation cérébrale profonde (SCP) peut être proposée. La SCP est réservée aux patients dont la qualité de vie est altérée du fait du mauvais contrôle médicamenteux de l'état moteur (dyskinésies invalidantes liées au traitement médicamenteux et fluctuations d'effet thérapeutique) ; elle expose à des risques rares mais graves, notamment aux hémorragies et aux infections intracérébrales.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) dans l'indication AMM évaluée sont :

- les médicaments cités dans le tableau
- la stimulation cérébrale profonde.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Indication de l'AMM
Autriche		
Danemark		
Finlande		
Norvège		
Suède		
Belgique	En cours	NA
Espagne		
Italie		
Pays-Bas		
Royaume-Uni		

NA : non applicable

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

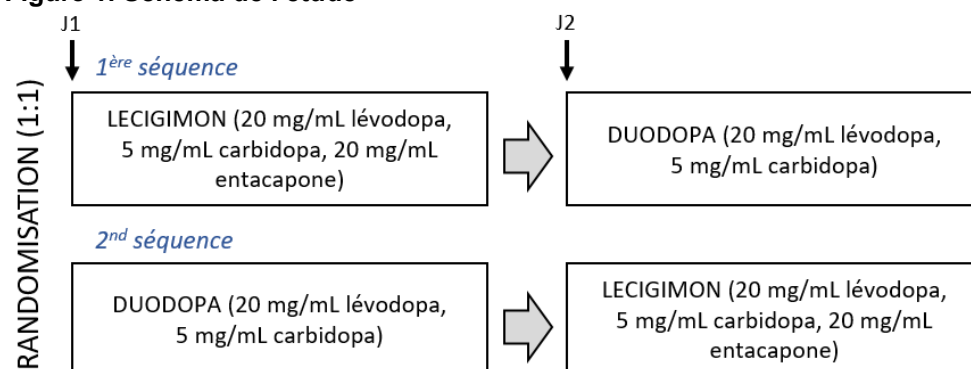
La demande d'inscription de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) repose sur une étude pharmacocinétique de phase I (LSM 003 – non publiée) réalisée chez 11 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé. L'étude LSM 003 était une étude monocentrique, randomisée en ouvert avec cross-over dont l'objectif principal a été de démontrer la non-infériorité puis la supériorité de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) par rapport à la spécialité DUODOPA (lévodopa/carbidopa), tous deux en dose unique journalière (J1 puis J2), en termes de biodisponibilité de la lévodopa chez les patients concernés.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude LSM 003

Référence	Etude LSM 003 (non publiée)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02448914
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité puis la supériorité de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) par rapport à DUODOPA (lévodopa/carbidopa) en termes de biodisponibilité de la lévodopa en mesurant les concentrations plasmatiques de lévodopa chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé.
Type de l'étude	Etude pharmacocinétique de phase I, de non-infériorité (puis de supériorité), monocentrique, randomisée en ouvert en cross over et comparative versus un DUODOPA (lévodopa/carbidopa). La randomisation n'a pas été stratifiée.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 18 mai 2015 – 29 juin 2015. Date de l'extraction des données pour l'analyse : 11 août 2015. Etude conduite dans un centre en Suède.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patient âgé d'au moins 30 ans atteint de maladie de Parkinson idiopathique à un stade avancé et sensible à la lévodopa,- Traitement par perfusion de DUODOPA (lévodopa/carbidopa) (<125 ml par jour) en cours depuis au moins 30 jours,- Indice de masse corporelle (IMC) entre 17,0 et 31,0 kg/m².
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Augmentation de la fluctuation des symptômes de la maladie de Parkinson dans les 7 jours précédant la randomisation,- Hépatite B, hépatite C ou infection à VIH connue,- Don de sang ou de plasma ou importante perte de sang (≥ 500 mL) dans les 3 mois précédant la randomisation,- Besoin d'une dose quotidienne totale de DUODOPA (lévodopa/carbidopa) pendant l'étude supérieure à 125 mL.
Schéma de l'étude	<p>Lors de l'inclusion, les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) dans une des séquences suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">- 1^{ère} séquence : traitement par LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) au jour 1 puis traitement par DUODOPA (lévodopa/carbidopa) au jour 2,- 2^{nde} séquence : traitement par DUODOPA (lévodopa/carbidopa) au jour 1 puis traitement par LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/ entacapone) au jour 2. <p>Les échantillons de sang ont été prélevés toutes les demi-heures entre 0 et 3 heures et toutes les heures entre 3 et 17 heures. L'évaluation de la fonction motrice d'après l'échelle de réponse au traitement (<i>treatment response scale</i>, TRS) des patients a été réalisée au même moment que le prélèvement de sang.</p>

Figure 1. Schéma de l'étude



Les patients ont été randomisés (ratio 1 : 1) pour recevoir :

Groupe LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) :

- 20 mg/mL lévodopa + 5 mg/mL carbidopa + 20 mg/mL entacapone, gel en perfusion intestinale continue pendant un jour (au jour 1 pour les patients randomisés dans la 1^{ère} séquence, ou au jour 2 pour les patients randomisés dans la 2^{ème} séquence).

Groupe DUODOPA (lévodopa/carbidopa) :

- 20 mg/mL lévodopa + 5 mg/mL carbidopa, gel en perfusion intestinale continue pendant un jour (au jour 2 pour les patients randomisés dans la 1^{ère} séquence, ou au jour 1 pour les patients randomisés dans la 2^{ème} séquence).

Le traitement par LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) ou DUODOPA (lévodopa/carbidopa) a été administré à l'aide d'une pompe en 2 ou 3 administrations journalières ajustées et prédéfinies avec une dose matinale en bolus, une dose administrée en continue pendant 14 heures et une dose bolus supplémentaire si nécessaire.

Traitements étudiés

Les doses de lévodopa pour LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) correspondaient :

- entre 80 % et 90% de la dose matinale en bolus optimisée de DUODOPA (lévodopa/carbidopa) utilisée par chaque patient avant l'étude
- à 80% de la dose d'entretien de DUODOPA (lévodopa/carbidopa)
- à 80% des doses supplémentaires de DUODOPA (lévodopa/carbidopa).

Un maximum de deux cassettes de 50 mL de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) pouvait être administré (soit un maximum de 100 mL) par patient, équivalant à 2000 mg de lévodopa, 500 mg de carbidopa et 2000 mg d'entacapone, **correspondant à l'AMM validée de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone)**.

Les doses de DUODOPA (lévodopa/carbidopa) reçues ont été identiques à celles utilisées par chaque patient avant l'étude.

Traitements concomitants : SINEMET (lévodopa + carbidopa) était le seul traitement de secours autorisé durant l'étude administré selon différentes modalités⁷. Aucun autre traitement contenant de la lévodopa, carbidopa ou un ICOMT n'était autorisé durant l'étude.

Critère de jugement principal

Exposition systémique à la lévodopa mesurée par l'aire sous la courbe des concentrations (AUC) ajustée à la dose sur 14 heures (AUC_{0-14/dose}) (Analyse en ITT).

⁷ Le traitement de secours par SINEMET (lévodopa + carbidopa) pouvait être administré entre :

- l'arrêt du traitement précédent par DUODOPA (lévodopa/carbidopa) la veille du jour 1 et 3 h avant le début de l'administration du traitement à l'étude le jour 1,
- l'arrêt de l'administration du traitement à l'étude au jour 1 et 3 h avant le début de l'administration du traitement à l'étude au jour 2,
- l'arrêt de l'administration du traitement à l'étude au jour 2 et 3 h avant le début du redémarrage du traitement par DUODOPA (lévodopa/carbidopa) au jour 3.

<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés et étant par conséquent considérés comme étant exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Coefficient de variation intra-individuelle (entre 3 et 14h) de la concentration plasmatique en lévodopa (Population ITT), - AUC_{0-14h/dose} de la carbidopa et de la 3-O-méthylidopa (3-OMD) (Population ITT), - Tolérance (Population « per protocol »). <p><u>Critère de jugement <i>post-hoc</i> et étant par conséquent également considéré comme étant exploratoire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse au traitement au cours du temps, évaluée par les phénomènes « on/off » sur l'échelle TRS⁸ (<i>treatment response scale</i>) (Population ITT).
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p><u>Calcul du nombre de sujets nécessaires :</u></p> <p>Une taille d'échantillon de 15 patients avait initialement été calculée pour l'étude, permettant de conférer à l'étude une puissance de 80% pour démontrer la non-infériorité de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) par rapport à DUODOPA (lévodopa/carbidopa) avec une borne de non-infériorité de 0,9 sur le critère de jugement principal et au risque alpha bilatéral de 5 %.</p> <p>Cette taille d'échantillon a été recalculée à la suite d'une analyse intermédiaire en aveugle prévue au protocole réalisée sur la base des résultats du critère de jugement principal des 5 premiers patients inclus, en estimant le coefficient de variation pour l'AUC_{0-14h/dose} à partir des données des patients appariés.</p> <p>Ainsi à la suite des résultats de cette analyse intermédiaire un échantillon de 12 patients avait été estimé suffisant pour pouvoir conclure sur l'objectif de l'étude. Cependant seul 6 autres patients ont pu être inclus après l'analyse intermédiaire du fait des capacités limitées du centre investigateur. Au regard des résultats de l'analyse intermédiaire, l'inclusion de 11 patients au lieu de 12 a néanmoins été jugé suffisante.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse du critère de jugement principal</u></p> <p>L'analyse principale a comparé l'exposition systémique de la levodopa, ajustée en fonction de la dose, après perfusion continue de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) et de DUODOPA (lévodopa/carbidopa), évaluée par l'AUC_{0-14h/dose}.</p> <p>Elle a été calculée avec la méthode trapézoïdale et divisée par la dose totale de lévodopa administrée pendant l'intervalle de temps correspondant.</p> <p>Le critère de jugement principal a été log-transformé et analysé à l'aide d'une analyse de la covariance (ANCOVA), en ajustant au traitement, à la période et au patient.</p> <p>Le ratio LECIGIMON/DUODOPA détransformé a été calculé avec son intervalle de confiance à 95% et la valeur p bilatérale associée.</p> <p>La limite de non-infériorité a été définie pour correspondre à une exposition à la lévodopa dose-ajustée induite par LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) d'au moins 90% par rapport à DUODOPA (lévodopa/carbidopa), c'est-à-dire que la borne inférieure de l'intervalle de confiance du ratio LECIGIMON/DUODOPA devait être supérieure à 0,9 pour démontrer la non-infériorité.</p> <p>En cas de démonstration de la non-infériorité, la supériorité de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) versus DUODOPA (lévodopa/carbidopa) sur le même critère était testée. La supériorité était confirmée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance du ratio LECIGIMON/DUODOPA était supérieure à 1 (correspondant à une valeur p inférieure à 0,05).</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires (considérés comme étant exploratoires)</u></p> <p>Les critères de jugement secondaires et exploratoires ont été évalués à l'aide de modèles d'analyse de la variance (ANOVA). Pour les fluctuations et le t_{max}, un modèle additif ANCOVA a été utilisé au lieu du modèle ANOVA. Les ratios</p>

⁸ La réponse au traitement au cours du temps en termes de réduction des phénomènes « on/off » a été évaluée à l'aide de l'échelle TRS à 7 points allant de -3 (état « off » de parkinsonisme sévère) à +3 (état « on » avec dyskinésie choréatique sévère) en passant par 0 (état « on » sans dyskinésie choréatique sévère). Un score inférieur à -1 représentait un état « off », un score entre -1 et 1 représentait un état « on » fonctionnel et un score supérieur à 1 une dyskinésie. Il s'agit d'une échelle spécifique de la maladie de Parkinson développée par Nyholm et al 2005. La réponse clinique est évaluée par les praticiens participant à l'étude.

LECIGIMON/DUODOPA ont été calculés avec leurs intervalles de confiance à 95% pour tous les critères.

Analyse post-hoc de la réponse au traitement (exploratoire)

L'efficacité a été évaluée à l'aide du score TRS dans le cadre d'une analyse post-hoc. Aucune analyse statistique formelle n'a été réalisée sur ce critère. Les résultats sont par conséquent présentés à titre descriptif et sont purement exploratoires

Analyse des critères de tolérance

Les EI ont été codés à partir de la version en cours du dictionnaire MedDRA et ont été alloués au dernier traitement administré avant leur survenue.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 11 patients ont été inclus dans l'étude LSM 003, dont :

- 6 patients inclus dans la 1^{ère} séquence LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) puis DUODOPA (lévodopa/carbidopa),
- 5 patients inclus dans la 2^{nde} séquence DUODOPA (lévodopa/carbidopa) puis LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone).

Ces 11 patients ont tous été inclus dans les populations ITT et de tolérance. La totalité des patients inclus ont terminé l'étude.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 7 (63,6%) hommes et 4 (36,4%) femmes ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen était de 70 (\pm 4,0) ans, l'IMC moyen de 24 (\pm 3,1) et le délai médian depuis le diagnostic de la maladie de Parkinson était de 14,3 ans (min-max : 8-23). Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 - Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude LSM 003

	Total N = 11
Age, années	
Médiane (Min – Max)	70,0 (63-76)
Moyenne (écart type)	69,5 (4,0)
Sexe, n (%)	
Hommes	7 (63,6)
Femmes	4 (36,4)
Ancienneté de la maladie de Parkinson, années	
Médiane (Min – Max)	14,3 (8-23)
Moyenne (écart type)	15,8 (4,9)
IMC*	
Médiane (Min – Max)	23,2 (18-29)
Moyenne (écart type)	23,7 (3,1)

IMC : indice de masse corporelle.

► Critère de jugement principal : exposition systémique à la lévodopa évaluée par l'AUC_{0-14h/dose}

La non-infériorité de l'AUC_{0-14/dose} de la lévodopa sous traitement par LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) a été démontrée par rapport à l'AUC_{0-14/dose} de la lévodopa sous traitement par DUODOPA (lévodopa/carbidopa) : 40,6 (ng.h/mL)/mg *versus* 29,4 (ng.h/mL)/mg respectivement, soit un ratio LECIGIMON/DUODOPA de 1,38 (IC_{95%} [1,26 ; 1,51], p<0,0001) ; la non-infériorité a été démontrée, la borne inférieure de l'IC_{95%} du ratio LECIGIMON/DUODOPA étant supérieure à 0,9.

Par ailleurs, la supériorité de l'AUC_{0-14/dose} de la lévodopa sous traitement par LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) a été également démontrée par rapport à l'AUC_{0-14/dose} de la

lévodopa sous traitement par DUODOPA (lévodopa/carbidopa), la borne inférieure de l'IC_{95%} du ratio LECIGIMON/DUODOPA étant supérieure à 1,0.

Les concentrations plasmatiques moyennes de lévodopa ajustées à la dose au cours du temps sont représentées en Figure 2.

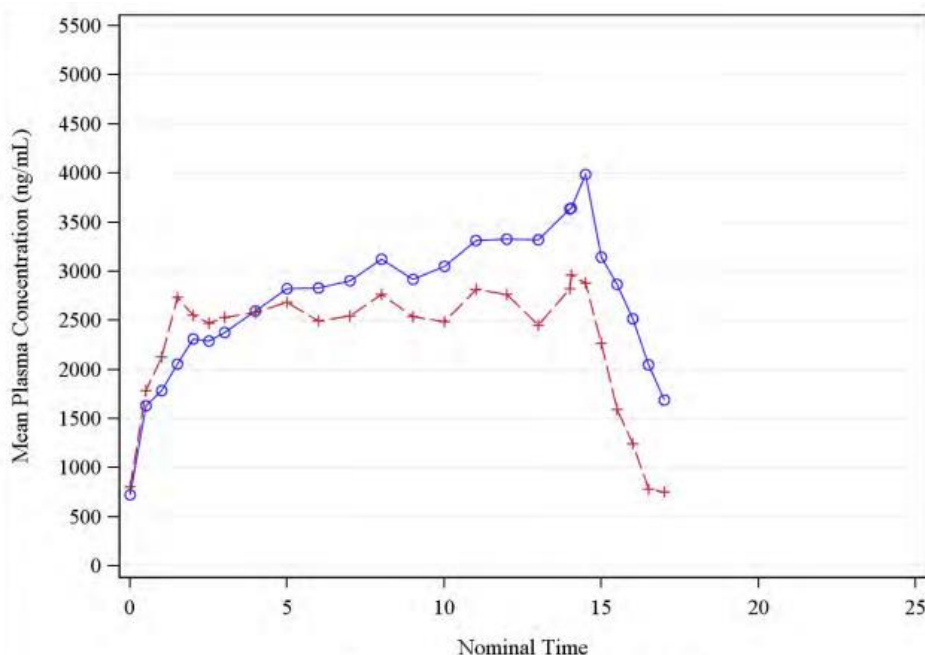


Figure 2. Concentrations plasmatiques moyennes de lévodopa au cours du temps liées à l'utilisation de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) ou de DUODOPA (lévodopa/carbidopa) (étude LSM 003)

La courbe de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) est représentée en bleue, et celle de DUODOPA (lévodopa/carbidopa) en rouge.

► Critères de jugements secondaires (exploratoires)

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

- Coefficient de variation intra-individuel (entre 3 et 14h) de la concentration plasmatique en lévodopa (Population ITT)

La variabilité intra-individuelle des concentrations plasmatiques en lévodopa au cours de l'intervalle entre 3 et 14 heures après le début de la perfusion sous LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) par rapport au DUODOPA a été respectivement de 13,8% *versus* 10,6% soit un ratio LECIGIMON/DUODOPA = 1,30, IC_{95%} [1,11 ; 1,52]).

- L'AUC_{0-14h/dose} de la carbidopa (Population ITT)

L'AUC_{0-14h/dose} de carbidopa sous traitement par LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) par rapport au DUODOPA (lévodopa/carbidopa) a été respectivement de 22,15 (ng,h/mL)/mg *versus* 18,80 (ng,h/mL)/mg soit un ratio LECIGIMON/DUODOPA = 1,18, IC_{95%} [1,08 ; 1,29]).

- L'AUC_{0-14h/dose} de la 3-O-méthylidopa (3-OMD) (Population ITT)

L'AUC_{0-14h/dose} de la 3-O-méthylidopa (3-OMD) sous traitement par LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) par rapport au DUODOPA (lévodopa/carbidopa) a été respectivement de 155,03 (ng,h/mL)/mg *versus* 131,25 (ng,h/mL)/mg soit un ratio LECIGIMON/DUODOPA = 1,18, IC_{95%} [1,07 ; 1,30]).

o Analyse post-hoc de la réponse au traitement au cours du temps, évaluée sur l'échelle TRS

La réponse au traitement au cours du temps en termes de réduction des phénomènes « on/off » a été évaluée à l'aide de l'échelle TRS à 7 points allant de -3 (état « off » de parkinsonisme sévère) à +3 (état « on » avec dyskinésie choréatique sévère) en passant par 0 (état « on » sans dyskinésie choréatique sévère). Un score inférieur à -1 représentait un état « off », un score entre -1 et 1 représentait un état « on » fonctionnel et un score supérieur à 1 une dyskinésie.

Le pourcentage de temps pendant lequel les patients ont été en état « off » entre 0 et 3 heures post-traitement a été plus élevé sous LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) par rapport au DUODOPA (lévodopa/carbidopa), (28,8% *versus* 8,6%). Au cours des autres périodes (entre 3 et 14 heures et entre 14 et 17 heures post-traitement), La réponse en termes de pourcentage de temps pendant lequel les patients ont été en état « off », en état « on » fonctionnel ou en dyskinésie a été globalement similaire entre LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) et DUODOPA (lévodopa/carbidopa) (Tableau 3).

Tableau 3 : Réponse au traitement évaluée par le pourcentage de temps pendant lequel les patients étaient en état « off », en état « on » fonctionnel ou en dyskinésie au cours du temps (étude LSM 003)

Période	LECIGIMON N=11			DUODOPA N=11		
	Etat « off »	Etat « on » fonctionnel	Dyskinésie	Etat « off »	Etat « on » fonctionnel	Dyskinésie
0 à 3 heures, %	28,8	68,1	3,1	8,6	89,8	1,6
3 à 14 heures, %	0,9	91,7	7,4	0,0	91,0	9,0
14 à 17 heures, %	3,5	90,8	5,8	0,0	88,0	12,0

Les scores TRS moyens évalués au cours du temps sont représentés en Figure 3.

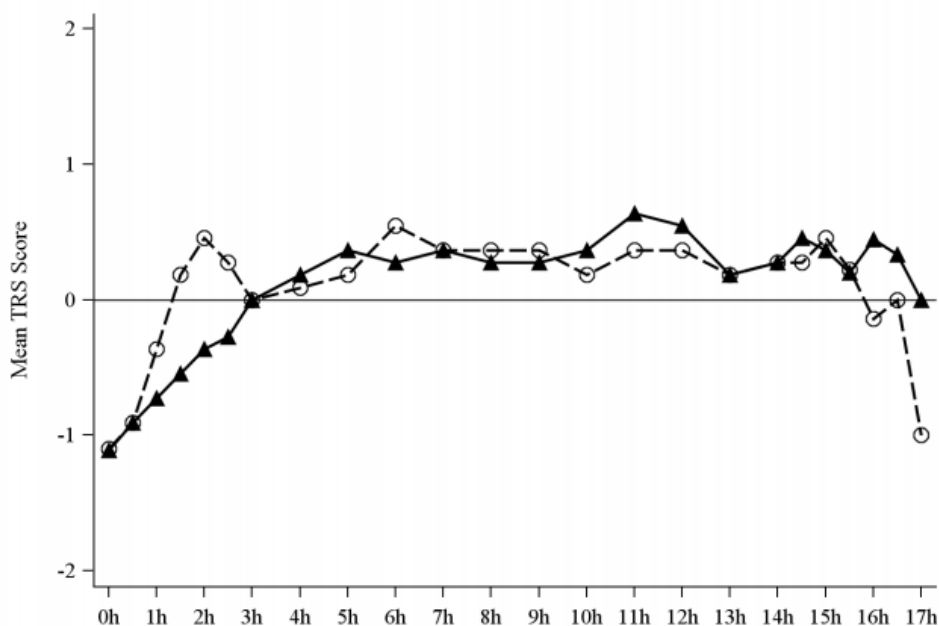


Figure 3 : Réponse au traitement évaluée par l'évolution du score TRS moyen au cours du temps (étude LSM 003)

La courbe de LECIGIMON est représentée par des triangle noirs et celle de DUODOPA par des cercles blancs.

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été prévue dans l'étude LSM 003 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude de pharmacocinétique LSM003

► Exposition aux traitements

Les doses moyennes de lévodopa administrées avec LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) et DUODOPA (lévodopa/carbidopa) au cours de l'étude LSM 003 ont été respectivement de (de 875,1 mg (\pm 253,1) *versus* 1 142,2 mg (\pm 317,6)). Les doses moyenne de carbidopa ont été respectivement de 218,8 mg (\pm 63,3) *versus* 285,5 (\pm 79,4) mg

► Tolérance générale

Pour rappel, les patients ont été randomisés pour recevoir la séquence LECIGIMON-DUODOPA ou DUODOPA-LECIGIMON pendant 2 jours successifs (J1 et J2).

Au total, parmi les 11 patients inclus et randomisés dans l'étude, 6 (55%) patients ont eu au moins 1 événement indésirable (EI) sous LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) et 2 patients (18 %) ont eu au moins 1 EI sous DUODOPA (lévodopa/carbidopa).

Les EI les plus fréquents ont été les céphalées [3 patients sous LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) *versus* 1 patient sous DUODOPA (lévodopa/carbidopa)], les hématomes au site d'injection (3 patients *versus* 1 patient respectivement) et les nausées (1 patient *versus* 2 patients respectivement). Il a également été rapporté durant l'étude des EI à type de vertige [2 patients avec LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone)], lacération [1 patient avec LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone)], diarrhée [1 patient avec DUODOPA (lévodopa/carbidopa)] et sueur froide [1 patient avec DUODOPA (lévodopa/carbidopa)].

► Évènements indésirables jugés liés au traitement ou à la procédure

Au total, 5 EI ont été considérés comme étant liés au traitement [3 sous LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) *versus* 2 sous DUODOPA (lévodopa/carbidopa)] et 9 EI ont été considérés comme étant liés à la procédure (4 sous LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) *versus* [5 sous DUODOPA (lévodopa/carbidopa)]. Les EI jugés liés au traitement ou à la procédure ont été les suivants :

- Céphalée [4 sous LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) *versus* 1 sous DUODOPA (lévodopa/carbidopa/entacapone)],
- Nausée [1 sous LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) *versus* 2 sous DUODOPA (lévodopa/carbidopa)],
- Hématome au site d'injection [1 sous LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) *versus* 1 sous DUODOPA (lévodopa/carbidopa)],
- Diarrhée [2 sous DUODOPA (lévodopa/carbidopa)],
- Vertige [1 sous LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone)],
- Sueur froide [1 sous DUODOPA (lévodopa/carbidopa)].

Aucun EI grave, aucun EI ayant mené à l'arrêt du traitement et aucun décès n'a été rapporté durant la période de traitement de 2 jours.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le plan de gestion de risques européen de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) (version 1.0 datée du 13 septembre 2017) prévoit le suivi et l'évaluation de tous les risques importants, identifiés ou potentiels, et des informations manquantes.

Le résumé des risques du PGR de LECIGIMON (lévodopa / carbidopa / entacapone) est présenté dans le tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4 - Résumé du PGR version 1.0

Risques importants identifiés	- Infarctus du myocarde et autres cardiopathies ischémiques
Risques importants potentiels	- Aucun
Informations manquantes	- Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement - Pertinence clinique de la teneur en hydrazine

7.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance »

Le profil de tolérance attendu pour LECIGIMON est basé sur les données disponibles issues des essais cliniques et de l'expérience depuis la commercialisation de la lévodopa/carbidopa en gel intestinal et de l'association de lévodopa/carbidopa/entacapone par voie orale.

Les effets indésirables liés au médicament qui surviennent fréquemment avec la lévodopa/carbidopa en gel intestinal et qui sont donc susceptibles de survenir avec LECIGIMON incluent les nausées et les dyskinésies. Les effets indésirables liés au dispositif et à l'intervention chirurgicale qui surviennent fréquemment avec la lévodopa/carbidopa en gel intestinal et qui sont donc susceptibles de survenir avec LECIGIMON incluent : douleur abdominale, complications liées à l'insertion du dispositif, formation excessive de tissu de granulation, érythème du site d'incision, infection de la plaie postopératoire, écoulement postopératoire, douleur opératoire et réaction au site d'incision. La plupart de ces effets indésirables ont été rapportés au début des études, à la suite de la réalisation de la gastrostomie endoscopique percutanée et se sont produits au cours des 28 premiers jours.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la lévodopa/carbidopa/entacapone par voie orale sont les suivants : dyskinésies (chez environ 19 % des patients), symptômes digestifs, notamment nausées et diarrhées (chez respectivement près de 15 % et 12 % des patients), affections musculo-squelettiques et systémiques (chez environ 12 % des patients) et, enfin, coloration brun-rougeâtre des urines non cliniquement significative (chromaturie ; chez environ 10 % des patients). Des effets indésirables graves, tels qu'hémorragie digestive (peu fréquent) et angio-œdème (rare) sont survenus lors des essais cliniques avec la lévodopa/carbidopa/entacapone par voie orale ou l'entacapone associé à la lévodopa et un inhibiteur de la DDC.

Des hépatites graves, essentiellement de type cholestatique, une rhabdomyolyse et un syndrome malin des neuroleptiques peuvent apparaître sous lévodopa/carbidopa/entacapone par voie orale, bien qu'aucun cas n'ait été identifié parmi les données des essais cliniques.

Une étude pharmacocinétique de LECIGIMON a été réalisée chez 11 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé. Les effets indésirables considérés associés à LECIGIMON étaient des céphalées, des nausées et des sensations vertigineuses. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté au cours de cette étude sur 2 jours. Aucun effet indésirable n'a été considéré associé à la pompe lors de l'administration de LECIGIMON.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables liés au médicament, à l'intervention chirurgicale et au dispositif, observés dans le cadre des essais cliniques et depuis la commercialisation de la lévodopa/carbidopa en gel intestinal et de la lévodopa/carbidopa/entacapone par voie orale sont résumés dans le tableau 1 ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Pour la lévodopa/carbidopa/entacapone par voie orale, les effets indésirables listés dans le tableau 1 ont été compilés à partir des essais cliniques en double aveugle et des données recueillies depuis la commercialisation de l'entacapone pour le traitement combiné avec la lévodopa et un inhibiteur de la DDC.

Tableau. Effets indésirables d'après les essais cliniques et l'expérience depuis la commercialisation de la lévodopa/carbidopa en gel intestinal et/ou de la lévodopa/carbidopa/entacapone par voie orale.

Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Effets indésirables liés au médicament					
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	Leucopénie, Thrombopénie		Agranulocytose
Affections du système immunitaire					Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte de poids	Augmentation des taux d'acides aminés (augmentation de l'acide méthylmalonique), Augmentation de l'homocystéinémie, Diminution de l'appétit, Prise de poids, Déficit en vitamine B6, Déficit en vitamine B12			
Affections psychiatriques	Inquiétude, Anxiété, Dépression, Insomnie	Cauchemars, Agitation, Etat confusionnel, Hallucinations, Trouble du contrôle des pulsions, Troubles psychotiques, Attaques de sommeil, Troubles du sommeil	Suicide, Désorientation, Euphorie, Peur, Augmentation de la libido (voir rubrique 4.4) Tentative de suicide/comportement suicidaire	Pensées étranges	Syndrome de dysrégulation dopaminergique ^a
Affections du système nerveux	Dyskinésie, Maladie de Parkinson/Exacerbation du syndrome parkinsonien (par exemple, bradykinésie)	Vertiges, Dystonie, Céphalées, Hyperesthésie, Phénomène « on-off », Paresthésies, Polyneuropathie, Somnolence, Syncope, Tremblement, Hyperkinésie	Ataxie, Convulsions		Syndrome malin des neuroleptiques, Troubles de la mémoire, Démence
Affections oculaires		Vision floue	Glaucome à angle fermé, Blépharospasme, Diplopie, Neuropathie ischémique optique		
Affections cardiaques		Fréquence cardiaque irrégulière, Cardiopathie ischémique autre qu'infarctus du myocarde (angor, par exemple)	Palpitations, Infarctus du myocarde		

Affections vasculaires	Hypotension orthostatique	Hypertension, Hypotension	Phlébite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée, Douleur oropharyngée, Pneumonie d'inhalation	Dysphonie	Respiration anormale	
Affections gastro-intestinales	Nausées, Constipation, Diarrhée	Distension abdominale, Douleur abdominale, Gêne abdominale, Sécheresse buccale, Dysgueusie, Dyspepsie, Dysphagie, Flatulences, Vomissements	Colite, Hémorragie digestive, Hypersalivation	Bruxisme, Glossodynie, Hoquet, Coloration anormale de la salive	
Affections hépatobiliaires			Anomalies des tests fonctionnels hépatiques		Hépatite à type essentiellement cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermatite de contact, Hyperhidrose, Prurit, Rash cutané	Alopécie, Erythème, Urticaire, Coloration anormale de la peau, des cheveux et poils, des ongles et de la sueur	Mélanome malin (voir rubrique 4.3) Angio-œdème	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs musculaires et dans les tissus, et douleurs musculo-squelettiques	Arthralgie, Spasmes musculaires, Douleur cervicale			Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Chromaturie	Incontinence urinaire, Rétention urinaire, Infection des voies urinaires			
Affections des organes de reproduction et du sein				Priapisme	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, Douleur thoracique, Fatigue, Troubles de la marche, Douleurs, Œdème périphérique	Malaise		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Chutes				
Effets indésirables liés au dispositif et à l'intervention chirurgicale					
Infections et infestations	Infection de la plaie postopératoire	Cellulite au site d'incision, Infection postopératoire	Abcès postopératoire		
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	Gêne abdominale, Douleur abdominale haute, Péritonite, Pneumopéritoine	Bézoard, Colite ischémique, Ischémie gastro-intestinale,		Perforation gastrique, Perforation gastro-intestinale,

			Obstruction gastro-intestinale, Pancréatite, Hémorragie de l'intestin grêle, Ulcère de l'intestin grêle, Perforation du côlon, Invagination intestinale		Ischémie de l'intestin grêle, Perforation de l'intestin grêle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Formation excessive de tissu de granulation				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Complications liées à l'insertion du dispositif ^b	Déplacement du dispositif, Occlusion du dispositif			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Erythème au site d'incision, Ecoulement postopératoire, Douleur lors d'une intervention, Réaction au site opératoire	Complication au niveau de la zone de stomie gastro-intestinale, Douleur au site d'incision, Iléus postopératoire, Complication postopératoire, Gêne postopératoire, Hémorragie postopératoire			

^a Le syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD) est un trouble addictif observé chez certains patients traités par carbidopa/lévodopa. Les patients atteints d'un tel syndrome montrent une utilisation compulsive de médicament dopaminergique au-delà des doses nécessaires pour contrôler les symptômes moteurs, ce qui peut entraîner, dans certains cas, des dyskinésies sévères (voir rubrique 4.4).

^b La complication liée à l'insertion du dispositif a été un effet indésirable fréquemment rapporté à la fois avec la sonde naso-jéjunale et avec la sonde GEP-J. Cet effet indésirable a été rapporté en même temps qu'au moins l'un des effets indésirables suivants avec la sonde naso-jéjunale : douleur oropharyngée, distension abdominale, douleur abdominale, gêne abdominale, douleur, irritation de la gorge, lésion gastro-intestinale, hémorragie œsophagienne, anxiété, dysphagie et vomissements. Pour la sonde GEP-J, cet effet indésirable a été rapporté en même temps qu'au moins l'un des effets indésirables suivants : douleur abdominale, gêne abdominale, distension abdominale, flatulences ou pneumopéritoine. Les autres effets indésirables qui ont été rapportés en même temps que la complication liée à l'insertion du dispositif inclut : gêne abdominale, ulcère duodéal, hémorragie, duodénite érosive, gastrite érosive, hémorragie gastro-intestinale, péritonite, pneumopéritoine, et ulcère de l'intestin grêle.

Le déplacement de la sonde intestinale vers l'arrière en direction de l'estomac ou l'occlusion du dispositif conduit à la réapparition de fluctuations motrices.

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été observés avec la lévodopa/carbidopa par voie orale et classés comme rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) : anémie hémolytique, trismus, syndrome de Claude Bernard-Horner, mydriase, crises oculogyres, et purpura rhumatoïde (syndrome de Schönlein-Henoch). L'effet indésirable supplémentaire suivant a été rapporté comme très rare ($< 1/10\ 000$) : agranulocytose.

Examens biologiques :

Les anomalies biologiques suivantes ont été notifiées avec un traitement par la lévodopa/carbidopa : augmentation de l'urée, des phosphatases alcalines, de l'ASAT, de l'ALAT, de la LDH, de la bilirubine, de la glycémie, de la créatinine, de l'acide urique, test de Coombs positif, et diminution des valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite. La présence de leucocytes, de bactéries et de sang dans l'urine a été notifiée.

Description d'effets indésirables sélectionnés

L'introduction d'entacapone au sein d'un traitement en cours par lévodopa/inhibiteur de la DDC peut provoquer une majoration initiale de l'activité dopaminergique (par exemple, dyskinésies, nausées

et vomissements). La réduction de la dose de lévodopa diminue la sévérité et la fréquence de ces réactions dopaminergiques.

Troubles du contrôle des pulsions

Le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa, tels que LECIGIMON (voir rubrique 4.4 du RCP).

Somnolence et attaques de sommeil

L'entacapone en association à la lévodopa a été associé à une somnolence et à des épisodes d'endormissement brutal chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et la prudence s'impose donc en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines (voir rubriques 4.4 et 4.7 du RCP). »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité LECIGIMON, association fixe à base de lévodopa / carbidopa / entacapone repose sur les résultats d'une étude pharmacocinétique (LSM 003) réalisée chez 11 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé. L'étude LSM 003 était randomisée, réalisée en ouvert avec cross-over [6 patients inclus dans la 1^{ère} séquence LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) puis DUODOPA (lévodopa/carbidopa) et 5 patients inclus dans la 2^{nde} séquence DUODOPA puis LECIGIMON]. L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer la non-infériorité puis la supériorité de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) par rapport à DUODOPA (lévodopa / carbidopa) tous deux en dose unique journalière (J1 puis J2), en termes de biodisponibilité de la lévodopa chez les patients concernés.

La non-infériorité puis la supériorité de l' $AUC_{0-14/dose}$ de la lévodopa sous traitement par LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) ont été démontrées par rapport à l' $AUC_{0-14/dose}$ de la lévodopa sous traitement par DUODOPA (lévodopa/carbidopa) : 40,6 (ng.h/mL) /mg *versus* 29,4 (ng.h/mL) /mg respectivement, soit un ratio LECIGIMON/DUODOPA de 1,38 (IC_{95%} [1,26 ; 1,51], $p < 0,0001$).

La qualité de vie n'a pas été évaluée au cours de cette étude.

Pour rappel, la tolérance a été évaluée au cours d'une période restreinte de 2 jours chez un nombre limité de patients ($n=11$) dans l'étude pharmacocinétique LSM 003. Durant cette période, 8/11 patients ont présenté au moins 1 événement indésirable (EI) dont 6 patients (75%) sous LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) et 2 patients (25 %) sous DUODOPA (lévodopa/carbidopa).

Les EI les plus fréquents ont été les céphalées [3 patients sous LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) *versus* 1 sous DUODOPA (lévodopa/carbidopa)], les hématomes au site d'injection (3 patients *versus* 1 patient respectivement) et les nausées (1 patient *versus* 2 patients respectivement).

► Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- L'efficacité clinique en termes de fluctuations motrices a été évaluée de manière exploratoire (analyse post-hoc) ne permettant pas d'établir de conclusions robustes sur ce critère ; à noter par ailleurs que le pourcentage de temps pendant lequel les patients présentaient un état « off » de parkinsonisme sévère entre 0 à 3 heures post-traitement a été numériquement plus élevé sous LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) par rapport au DUODOPA (lévodopa/carbidopa) (28,8% *versus* 8,6%),
- l'adhérence des patients au traitement par LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) avec pompe portable spécifique associée par rapport à l'association DUODOPA (lévodopa/carbidopa) avec pompe portable existante n'a pas été évaluée ; de même, aucune

évaluation spécifique du maintien de l'adhérence au traitement lors de la transition entre les deux traitements n'a été réalisée dans un contexte où le changement de pompe associé peut s'avérer contraignant pour les patients ;

Compte tenu des données limitées issues uniquement d'une étude de pharmacocinétique *versus* DUODOPA (lévodopa / carbidopa) réalisée à court terme (deux jours) sur un faible effectif de patients (n=11), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) sur la morbi-mortalité.

En l'absence de donnée, l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est pas démontré.

En conséquence, LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical couvert identifié.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, une étude prospective non interventionnelle (ELEGANCE) d'une durée de 3 ans est prévue, du 2^e trimestre 2021 au 2^e trimestre 2024, avec une période de recrutement de 12 mois et une période de traitement de 24 mois par patient, pour un rapport final disponible au 4^{ème} trimestre 2024.

Cette étude aura pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé.

7.5.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{9,10}

La stratégie initiale de prise en charge de la maladie est fonction de la présence ou non de symptômes parkinsoniens avec gêne fonctionnelle, avec l'instauration d'un traitement uniquement en présence de gêne. En cas de gêne minime, les traitements seront considérés selon le symptôme prédominant et l'âge parmi les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO B), les agonistes dopaminergiques par voie orale ou transdermique et les anticholinergiques.

En cas de retentissement fonctionnel, les agonistes dopaminergiques seront privilégiés chez les patients de moins de 65 ans tandis que la L-Dopa sera privilégiée chez le sujet âgé.

Après une période de stabilisation de durée plus ou moins longue, la situation clinique s'aggrave du fait de la survenue de complications motrices liées au traitement dopaminergique (fluctuations motrices, effets on/off, dyskinésies) et de l'apparition ou de l'aggravation de signes propres à la maladie non dopa-dépendants. Une réévaluation de la prescription médicale et des médicaments associés susceptibles d'aggraver les complications motrices et non motrices doit être réalisée avec si besoin par la suite une optimisation de la dopathérapie pour tendre vers une stimulation dopaminergique continue (fractionnement de la dose quotidienne, adaptation des horaires de prise, changement de galénique, modifications alimentaires)

Il peut ainsi par la suite être envisagé l'ajout de traitement à la L-Dopa avec :

En 1ère intention :

- les agonistes dopaminergiques en administration orale ou transdermique :
 - o non dérivés de l'ergot de seigle en première intention : ropinirole, piriédil, pramipexole, rotigotine (dispositif transdermique).

⁹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Guideline - Parkinson's disease in adults – 2017

¹⁰ Haute Autorité de Santé (HAS) – Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson – Septembre 2016

- agonistes dérivés de l'ergot de seigle qui demandent une surveillance cardiaque annuelle par échocardiographie (risque de survenue de valvulopathies) : bromocriptine, lisuride ;
- les ICOMT avec :
 - l'entacapone, qui a l'intérêt d'augmenter significativement la durée des épisodes ON et peut souvent permettre de réduire les doses de L-dopa ;
 - le tolcapone, si l'entacapone est insuffisamment efficace ou mal tolérée (le traitement par tolcapone ne doit pas excéder 3 semaines en cas d'inefficacité, en raison de sa toxicité, notamment hépatique et un dosage régulier des ASAT-ALAT est nécessaire)
- les IMAOB.

Il est également possible d'envisager une association de ces différentes molécules.

En seconde intention :

- les anticholinergiques à visée antitremorifique uniquement, chez les patients sans détérioration cognitive uniquement
- l'amantadine, reste une option thérapeutique utile dans la prise en charge des dyskinésies ou fluctuations induites par la lévodopa. Dans les autres situations cliniques de la maladie de Parkinson, en particulier au début de la maladie, l'amantadine à libération immédiate n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives médicamenteuses.
- l'apomorphine en injections sous cutanées discontinues, indiquée dans le traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie au cours de la maladie de Parkinson (phénomène on-off).

Dans les situations de recours et selon les recommandations nationales¹¹, européennes (EFNS/MDS-ES)^{12,13} et internationales¹⁴, les traitements invasifs tels que la stimulation cérébrale profonde, l'apomorphine en perfusions sous-cutanées continues ou l'administration entérale de lévodopa-carbidopa peuvent être envisagées chez certains patients.

Place de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) dans la stratégie thérapeutique :

Compte-tenu :

- des données limitées issues d'une étude de pharmacocinétique versus DUODOPA (lévodopa/carbidopa) réalisée à court terme (deux jours) sur un faible effectif de patients (n=11), n'ayant pas permis de démontrer l'intérêt clinique de l'ajout de l'entacapone à la bithérapie levodopa/carbidopa administrée par une pompe implantable ;
- du fait que la pompe implantable administrant LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) est différente de celle administrant DUODOPA (lévodopa/carbidopa), ce qui pose la contrainte de changement de pompe lors d'une éventuelle modification du traitement,

la Commission considère que LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé.

¹¹ HAS. Guide du parcours de soins. Maladie de Parkinson. Septembre 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf.

¹² Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. European Journal of Neurology 2013, 20: 5–15.

¹³ Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Late (complicated) Parkinson's disease. European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition.

¹⁴ Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, et al. Canadian guideline for Parkinson disease.: CMAJ 2019 September 9;191:E989-1004.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative avec atteinte multi systémique caractérisée par des symptômes d'apparition insidieuse et d'évolution intermittente. Elle évolue vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

► La spécialité LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) est un médicament à visée symptomatique.

► Compte-tenu des données limitées issues d'une étude de pharmacocinétique *versus* DUODOPA (lévodopa/carbidopa) réalisée à court terme (deux jours) sur un faible effectif de patients (n=11), le rapport efficacité/effets indésirables de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) est mal établi.

► Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

► LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé.

Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie chez des patients à un stade avancé et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié avec :
 - o l'absence d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité au regard des données limitées de pharmacocinétiques à court terme sur un faible effectif de patients,
 - o l'absence d'impact supplémentaire sur la qualité de vie faute de donnée,
- L'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins en l'absence d'éléments permettant d'étayer un impact sur le parcours de soins et de vie

LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

09.3 Population cible

Sans objet.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 14/09/2021 Date d'examen : 19/01/2022 Date d'adoption : 02/02/2022 Date d'audition du laboratoire : 30/03/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>LEIGIMON 20 mg/5 mg/20 mg par ml, gel intestinal</u> Boite de 7 cassettes (CIP : 34009 302 356 1 4)
Demandeur	EG LABO
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 02/09/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	N04BA03

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

- Annexe 1. Stratégie thérapeutique de prise en charge médicamenteuses des troubles moteurs au stade avancé (HAS. Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson – 2016)

