

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

lévodopa/carbidopa/entacapone

**LECIGIMON 20 mg/5 mg/20 mg
par ml,****gel intestinal****Réévaluation****Adopté par la Commission de la transparence le 14 décembre 2022**→ **Parkinson**→ **Secteur : Hôpital****L'essentiel**

Avis favorable 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.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge des patients atteints 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 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 :
 - 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 inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyl-Transférase (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/MDSES) 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 du médicament

La Commission considère que LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) est une alternative dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints 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.

Comme pour la spécialité DUODOPA (lévodopa / carbidopa), le traitement par LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) pourra être envisagé :


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

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

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR à la demande du laboratoire
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	IMPORTANT dans l'indication de l'AMM.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des données évaluées lors de la première inscription 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, – des nouvelles données d'efficacité de faible niveau de preuve issues de la littérature, – de l'absence de données robustes sur la qualité de vie des patients, et prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> – le profil de tolérance connu des trois molécules (lévodopa/carbidopa/entacapone) – les modalités d'administration permettant une administration entérale de l'entacapone là où celle-ci est uniquement disponible en administration orale, – le besoin médical partiellement couvert avec uniquement une seule spécialité disponible en administration intestinale continue (DUODOPA (lévodopa/carbidopa)), <p>la Commission considère que LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge 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.</p>
ISP	LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission considère que LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) est une alternative dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints 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.</p> <p>Comme pour la spécialité DUODOPA (lévodopa / carbidopa), le traitement par LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) pourra être envisagé :</p> <ul style="list-style-type: none"> – chez des patients non éligibles à la stimulation cérébrale profonde, – en cas de contre-indication, d'intolérance, d'échec à l'apomorphine en perfusion sous-cutanée continue, voire en alternative. <p>L'instauration du traitement est réalisée à l'hôpital avec détermination de la posologie individuelle adaptée. Une éducation du patient à l'utilisation de la pompe est nécessaire.</p>
Population cible	La population cible de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) ne devrait pas excéder 800 patients par an.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indication	6
3. Posologie	6
4. Besoin médical	6
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	10
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	10
7. Rappel des précédentes évaluations	11
8. Analyse des données disponibles	11
8.1 Rappel des données d'efficacité précédemment examinées par la Commission (premier avis d'inscription du 30 mars 2022)	12
8.2 Qualité de vie	12
8.3 Tolérance	12
8.4 Résumé & discussion	14
8.5 Programme d'études	15
9. Place dans la stratégie thérapeutique	16
10. Conclusions de la Commission	17
10.1 Service Médical Rendu	17
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	18
10.3 Population cible	19
11. Informations administratives et réglementaires	19
12. Annexe	20

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2022

1. Contexte

Il s'agit de la deuxième demande d'inscription de la spécialité LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone), gel intestinal 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.

Pour rappel, le laboratoire a soumis une première demande d'inscription le 14 septembre 2021 dans l'indication AMM concernée. Dans son avis du 12 avril 2022¹, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) par LECIGIMON était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication, 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).

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 LECIGIMON² (lévodopa/carbidopa/entacapone). Cette spécialité est inscrite sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et sur la liste de rétrocession³.

2. 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. »

3. Posologie

Cf RCP.

4. Besoin médical

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)⁴. En 2015, environ 166 000 personnes étaient traitées pour une maladie de

1 Avis CT (30 mars 2022) : Haute Autorité de Santé - LECIGIMON (lévodopa/ carbidopa/ entacapone) - maladie de Parkinson à un stade avancé (has-sante.fr)

2 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 »

3 <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/medicaments-retrocedes-retrocession>

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

Parkinson en France soit 2,5 patients pour 1 000 habitants⁵. La fréquence augmente progressivement avec l'âge jusqu'à 80 ans et plus de la moitié des patients ont plus de 75 ans⁵. 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 traitement⁶.

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 dopa-thérapie 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 inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (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 (opicapone)*⁷, ICOMT indiqué en association aux préparations à base de lévodopa/inhibiteurs de la DOPA décarboxylase (IDDC) comme

5 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.

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

7 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]

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 antitremorique, 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 rétrocedées.

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.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM à savoir 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. Les CCP de LECIGIMON (levodopa/carbidopa/entacapone) sont les mêmes que ceux identifiés lors du premier avis d'inscription (cf. avis de la Commission de la Transparence du 30 mars 2022).

5.1 Médicaments

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 unique-ment**)
			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
			05/07/1995 (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

** cette spécialité est également inscrite sur la liste rétrocession

5.2 Comparsateurs 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.

6. Informations sur l'indication évaluée 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 Si non : pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Indication de l'AMM
Autriche		
Belgique		
Croatie		
Danemark		
Espagne		
Finlande		
Norvège		
Roumanie		
Slovénie		
Suède		
Italie		
Pays-Bas		
Royaume uni		

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis	30 mars 2022 (inscription)
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. »
SMR	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte-tenu : <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, 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.

8. Analyse des données disponibles

L'examen initial de la spécialité LECIGIMON (levodopa/carbidopa/entacapone) par la CT le 30 mars 2022 a principalement reposé sur une étude de pharmacocinétique de phase 1 (LSM 003) réalisée chez 11 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé. L'étude LSM 003 était une étude comparative versus DUODOPA (lévodopa/carbidopa), randomisée en ouvert avec cross-over, monocentrique, 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 levodopa chez les patients concernés.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de cette seconde demande d'inscription sont :

- les deux publications^{8,9} de l'étude LSM 003 ; cette étude ayant déjà été évaluée lors de la première inscription de LECIGIMON, les résultats issus des publications ne seront pas décrits ;
- l'actualisation des données de tolérance de LECIGIMON depuis la précédente évaluation par la CT

8 Senek M, Nielsen EI, Nyholm D. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A randomized crossover study. *Mov Disord.* 2017 ;32:283-6.

9 Senek M, Nyholm D, Nielsen EI. Population pharmacokinetics of levodopa gel infusion in Parkinson's disease: effects of entacapone infusion and genetic polymorphism. *Sci Rep.* 2020 ; 10:18057.

- une étude observationnelle prospective¹⁰ suédoise ayant évalué LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) chez 21 patients de juin 2019 à janvier 2021 ; compte-tenu de ces limites méthodologiques (monocentrique avec un faible effectif de patients, limites en termes de transposabilité à la pratique française) celle-ci ne sera pas décrite dans le présent avis.
- des données supportives issues de la littérature sur le gel intestinal associant lévodopa/carbidopa (DUODOPA) et sur l'association orale de lévodopa/carbidopa/entacapone (STALEVO) ; ces données ne concernant pas spécifiquement l'association fixe LECIGIMON (association lévodopa/carbidopa/entacapone), elles ne seront pas détaillées dans le présent avis.

Au total, seules les données de tolérance actualisées seront présentées dans ce second avis d'inscription.

8.1 Rappel des données d'efficacité précédemment examinées par la Commission (premier avis d'inscription du 30 mars 2022)

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^e 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'AUC₀₋₁₄/dose de la lévodopa sous traitement par LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) ont été démontrées par rapport à l'AUC₀₋₁₄/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 (IC95% [1,26 ; 1,51], p<0,0001).

8.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue l'étude LSM 003.

8.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données de tolérance issues de l'étude LSM 003 précédemment évalué par la Commission (premier avis d'inscription du 30 mars 2022)

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 eu 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).

8.3.2 Nouvelles données de tolérance

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

Le plan de gestion de risques européen de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) (version 2.2 datée du 20 avril 2022) n'a pas été modifié depuis la précédente évaluation par la CT.

Pour rappel, le résumé des risques du PGR de LECIGIMON (lévodopa / carbidopa / entacapone) est présenté dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Résumé des risques du PGR (v2.2 datée du 20 avril 2022)

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">– Evénements gastro-intestinaux, événements gastro-intestinaux liés au dispositif et événements gastro-intestinaux liés à la procédure– Troubles du contrôle des pulsions– Polyneuropathie
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">– Aucun
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">– Aucun

8.3.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données issues des PSUR couvrant la période du 18 octobre 2018 au 17 octobre 2021. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié par rapport à ceux déjà décrits dans la dernière version en vigueur du RCP.

8.3.3 Données issues du RCP

Le RCP de LECIGIMON n'a pas fait l'objet de modifications depuis la précédente évaluation par la Commission. Le résumé du profil de tolérance figurant dans le RCP est décrit ci-dessous.

« 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 [...] ».

8.4 Résumé & discussion

Pour rappel, l'examen initial de la spécialité LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) évaluée par la CT le 30 mars 2022¹ a principalement reposé sur une étude de pharmacocinétique de phase 1 (LSM 003) réalisée chez 11 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé.

Parmi les données présentées (cf. rubrique 8. Données disponibles) par le laboratoire dans le cadre de la seconde demande d'inscription de la spécialité LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) seules les données de tolérance actualisées issues du suivi de pharmacovigilance sont jugées pertinentes et prises en compte dans le cadre de cette évaluation.

→ Rappel des données d'efficacité (dont qualité de vie) évaluées lors de la première inscription de LECIGIMON (avis CT du 30/03/2022¹)

Pour rappel, l'étude LSM 003 était randomisée, réalisée en ouvert avec cross-over [6 patients inclus dans la 1ère séquence LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) puis DUODOPA (lévodopa/carbidopa) et 5 patients inclus dans la 2e 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'AUC₀₋₁₄/dose de la lévodopa sous traitement par LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) ont été démontrées par rapport à l'AUC₀₋₁₄/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 (IC95% [1,26 ; 1,51], p<0,0001).

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

→ Rappel des données de tolérance évaluées lors de la première inscription de LECIGIMON (avis CT du 30/03/2022¹) et nouvelles données de tolérance actualisées

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 eu 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).

Les nouvelles données de tolérance issues du suivi de pharmacovigilance de LECIGIMON n'ont pas fait apparaître de nouveau signal. Ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission.

→ Discussion

Il persiste des incertitudes principalement liées :

- aux données limitées évaluées lors de la première inscription issue d'une étude de pharmacocinétique versus DUODOPA (lévodopa/carbidopa) réalisée à court terme (deux jours) sur un faible effectif de patients (n=11),
- à la démonstration d'efficacité clinique de LECIGIMON, soulevées par la Commission lors de la première demande d'inscription, en termes de fluctuations motrices qui 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%),
- aux nouvelles données d'efficacité de faible niveau de preuve issues de la littérature,
- à l'absence de données robustes sur la qualité la vie,

Compte tenu des nouvelles données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

Par ailleurs, l'impact supplémentaire de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) sur l'organisation des soins et le parcours de soins et de vie du patient n'a pas été démontré.

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

8.5 Programme d'études

8.5.1 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 européenne 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^e 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.

8.5.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

9. 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 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 :
 - 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 antitremorique, 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 :

La Commission considère que LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) est une alternative dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints 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.

Comme pour la spécialité DUODOPA (lévodopa / carbidopa), le traitement par LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) pourra être envisagé :

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

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

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 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 de faible niveau de preuve, le rapport efficacité/effets indésirables de LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) est moyen.
- ➔ Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.
- ➔ LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) est une alternative dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec

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.

fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévère, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens par voie orale n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

→ 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,
- de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité au regard des données de faible niveau de preuve
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soins et de vie du patient,

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 (levodopa/carbidopa/entacapone) est important dans l'indication de l'AMM.

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

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données évaluées lors de la première inscription 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,
- des nouvelles données d'efficacité de faible niveau de preuve issues de la littérature,
- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie des patients,

et prenant en compte :

- le profil de tolérance connu des trois molécules (lévodopa/carbidopa/entacapone)
- les modalités d'administration permettant une administration entérale de l'entacapone là où celle-ci est uniquement disponible en administration orale,
- le besoin médical partiellement couvert avec uniquement une seule spécialité disponible en administration intestinale continue (DUODOPA (lévodopa/carbidopa)),

la Commission considère que LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge 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.

10.3 Population cible

La population cible de LECIGIMON (levodopa/carbidopa/entacapone) est représentée par l'ensemble des patients atteints 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.

Compte tenu du libellé d'indication identique à celui de DUODOPA (lévodopa/carbidopa) et de la réévaluation récente de la population cible de cette dernière spécialité (cf avis 23 octobre 2019¹⁵), la population cible de LECIGIMON (levodopa/carbidopa/entacapone) peut être extrapolée à celle de DUODOPA (lévodopa/carbidopa).

Sur la base de cette extrapolation, la population cible de LECIGIMON ne devrait pas excéder 800 patients par an.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 23 juin 2022. Date d'examen et d'adoption : 9 novembre 2022. Date d'audition du laboratoire : 14 décembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (France Parkinson)
Expertise externe	Non
Présentation concernée	LECIGIMON 20 mg/5 mg/20 mg par ml, gel intestinal – Boîte de 7 cassettes polypropylène de 47 ml (CIP : 34009 302 356 1 4)
Demandeur	EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERIC
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 02/09/2021 PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Liste rétrocession
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

¹⁵ [Haute Autorité de Santé - DUODOPA \(carbidopa/ lévodopa\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis/2019/20191023/duodopa)

12. Annexe

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)

