

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

foslévodopa/foscarbidopa

**SCYOVA 240 mg/mL +  
12 mg/mL,**

solution pour perfusion

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 10 janvier 2024

- Maladie de Parkinson
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement dans le « traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévères et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants »**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) constitue une option médicamenteuse dans le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévères et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants.
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>IMPORTANT</b> dans le périmètre de l'AMM.
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p><b>Pas de progrès dans la prise en charge.</b></p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de la démonstration de la supériorité uniquement <i>versus</i> lévodopa/carbidopa par voie orale après 12 semaines de traitement sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>• la variation de la durée moyenne quotidienne normalisée en état « on » sans dyskinésie gênante (critère de jugement principal) : 2,72 heures <i>versus</i> 0,97 heures, soit une différence moyenne de 1,75 heures (p=0,0083),</li> <li>• la variation de la durée moyenne normalisée en état « off » (critère de jugement secondaire clé) : -2,75 heures <i>versus</i> -0,96 heures, soit une différence moyenne de -1,79 heures (p=0,0054),</li> </ul> </li> </ul>

- de l'absence de comparaison *versus* les traitements de deuxième intention de la maladie de Parkinson disponibles, notamment l'apomorphine en perfusion sous-cutanée continue, bien que celle-ci était possible,
- de l'absence de démonstration sur la qualité de vie, faute de données robustes,
- du profil de tolérance de la foslévodopa/foscarbidopa marqué par des événements indésirables spécifiques de type cutanés,

la Commission considère que SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) 240 mg/mL + 12 mg/mL, solution pour perfusion **n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)** dans la stratégie thérapeutique du traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévères et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

<b>Population cible</b>	La population cible est estimée à environ 2 365 patients.
<b>Demande de données</b>	Sans objet.
<b>Recommandations particulières</b>	Sans objet.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>8</b>
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude de biodisponibilité de phase I (étude M17-220)	9
3.2.2 Etude de phase III <i>versus</i> lévodopa/carbidopa par voie orale de 12 semaines (étude M15-736)	10
3.2.3 Etude de tolérance de phase III non comparative en ouvert de 52 semaines (étude M15-741)	14
3.3 Profil de tolérance	16
3.3.1 Synthèse des données de tolérance	16
3.3.2 Plan de Gestion de Risques	19
3.4 Modification du parcours de soins	20
3.5 Programme d'études	20
<b>4. Discussion</b>	<b>20</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>22</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	24
5.5 Population cible	24
5.6 Autres recommandations de la Commission	25
<b>6. Annexes</b>	<b>26</b>

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	<p>Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa), solution pour perfusion, prodrogue de la spécialité DUODOPA (lévodopa/carbidopa), gel intestinal, toutes deux indiquées dans le traitement de la maladie de Parkinson (MP) à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévères et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants.</p> <p>Pour rappel, concernant les précédentes évaluations de la spécialité DUODOPA (lévodopa/carbidopa), gel intestinal, dans l'indication concernée :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– dans son avis d'inscription du 26 avril 2006<sup>1</sup>, la Commission a rendu un avis favorable à l'inscription de la spécialité DUODOPA (lévodopa/carbidopa) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics et a octroyé un SMR important et une ASMR IV en termes d'efficacité chez les patients parkinsoniens en échec des autres thérapeutiques médicamenteuses. Elle a estimé la population cible à environ 1 000 patients,</li><li>– dans son avis de réévaluation de l'ASMR suite au dépôt de données cliniques et de données techniques complémentaires à la demande du laboratoire du 24 octobre 2007<sup>2</sup>, la Commission a considéré que le SMR de la spécialité DUODOPA (lévodopa/carbidopa) restait important et a maintenu une ASMR IV ; elle a estimé la population cible à quelques centaines de patients dans le cadre de prescriptions réservées à des patients parkinsoniens non éligibles à la stimulation cérébrale profonde et en situation d'échec ou d'intolérance à un traitement par apomorphine sous-cutanée,</li><li>– dans son avis de réévaluation de la population cible à la demande du laboratoire du 24 juillet 2013<sup>3</sup>, la Commission a estimé la population cible de la spécialité DUODOPA (lévodopa/carbidopa) à 360 patients, selon les informations fournies par l'enquête réalisée par la HAS auprès des centres régionaux Parkinson,</li><li>– dans son avis de réévaluation de la population cible à la demande du laboratoire du 23 octobre 2019<sup>4</sup>, la Commission a estimé la population cible à maximum 800 patients, selon avis d'experts.</li></ul>
DCI (code ATC)	foslévodopa/foscarbidopa (N04BA07)
Présentation concernée	<b>SCYOVA 240 mg/mL + 12 mg/mL, solution pour perfusion</b> – 7 flacons en verre de 10 mL (CIP : 34009 302 790 8 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ABBVIE (Exploitant)

<sup>1</sup> Avis de la Commission de la Transparence de DUODOPA (lévodopa/carbidopa) du 26/04/2006. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/duodopa.pdf> (consulté en ligne le 05/12/2023).

<sup>2</sup> Avis de la Commission de la Transparence de DUODOPA (lévodopa/carbidopa) du 24/10/2007. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-4717\\_duodopa\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-4717_duodopa_.pdf) (consulté en ligne le 05/12/2023).

<sup>3</sup> Avis de la Commission de la Transparence de DUODOPA (lévodopa/carbidopa) du 24/07/2013. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-08/duodopa\\_reeval\\_pop\\_cible\\_avis2\\_ct12680.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-08/duodopa_reeval_pop_cible_avis2_ct12680.pdf) (consulté en ligne le 05/12/2023).

<sup>4</sup> Avis de la Commission de la Transparence de DUODOPA (lévodopa/carbidopa) du 23/10/2019. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17749\\_DUODOPA\\_PIS\\_REEV\\_POP\\_CIBLE\\_Avis2\\_CT17749.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17749_DUODOPA_PIS_REEV_POP_CIBLE_Avis2_CT17749.pdf) (consulté en ligne le 05/12/2023).

<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM</b> : « Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévères et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants. »
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 01/09/2023 Date des rectificatifs et teneur : ajout d'études cliniques et événements indésirables (14/11/2023) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un antiparkinsonien avec une association de prodrogues (20:1) : foslévodopa (monophosphate de lévodopa) et inhibiteur de la DOPA décarboxylase (monophosphate de carbidopa)
<b>Mécanisme d'action</b>	La foslévodopa et la foscarbidopa sont converties <i>in vivo</i> en lévodopa et carbidopa. La lévodopa soulage les symptômes de la maladie de Parkinson après décarboxylation en dopamine dans le cerveau. La carbidopa, qui ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, inhibe la décarboxylation extracérébrale de la lévodopa en dopamine, ce qui veut dire que de plus grandes quantités de lévodopa deviennent disponibles pour être transportées vers le cerveau et y subir une transformation en dopamine.
<b>Information au niveau international</b>	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : pris en charge en Allemagne, Italie, Royaume-Uni, Espagne, Portugal, Autriche, Danemark, Estonie, Slovaquie, Suède, Pays-Bas, Norvège et République Tchèque dans l'indication AMM. – Pour les Etats-Unis : demande d'AMM soumise le 19/05/2022 dans l'indication suivante : « traitement des fluctuations motrices chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé ».
<b>Evaluation par la Commission</b>	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 10 janvier 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite – France Parkinson) – Expertise externe : Oui

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

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)<sup>5</sup>. En 2015, environ 166 000 personnes étaient traitées pour une maladie de Parkinson en France soit 2,5 patients pour 1 000 habitants<sup>6</sup>. La fréquence augmente progressivement

<sup>5</sup> Haute Autorité de Santé (HAS) – Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson – Septembre 2016

<sup>6</sup> 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.

avec l'âge jusqu'à 80 ans et plus de la moitié des patients ont plus de 75 ans<sup>6</sup>. 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 cholinergique, noradrénergique et sérotoninergique responsables de symptômes non moteurs variables dopa-résistants (constipation, asthénie, dépression et anxiété, troubles du sommeil, etc.).

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, l'amantadine 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 traitement<sup>7</sup>.

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 (COMT), 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).

A noter que la Commission a évalué en 2019 la spécialité ONGENTYS (opicapone)<sup>8</sup>, appartenant à la classe des COMT, 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

<sup>7</sup> Bastide MF, Bézard E. L-dopa induced dyskinesia in Parkinson's disease. Bull Acad Natl Med. 2015;199:201-12.

<sup>8</sup> Avis de la Commission de la Transparence de ONGENTYS (opicapone) du 23/01/2019. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2904836/fr/ongentys-opicapone-anti-parkinsoniens-dopaminergiques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2904836/fr/ongentys-opicapone-anti-parkinsoniens-dopaminergiques) (consulté en ligne le 04/01/2022).

stabilisés sous association lévodopa/IDDC. A la date du présent avis, cette spécialité n'est actuellement pas disponible,

- les IMAO B.
- Puis en seconde intention :
  - les anticholinergiques à visée antitremorifique, 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 injection sous cutanée discontinuée, 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 :
  - l'apomorphine en perfusion continue à l'aide d'une pompe : traitement d'appoint lorsque l'administration discontinuée d'apomorphine n'est plus adaptée, dans certaines formes sévères de la maladie de Parkinson,
  - la lévodopa/carbidopa en 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 de l'association lévodopa/carbidopa en administration intestinale continue (DUODOPA) est disponible et agréée aux collectivités avec une inscription également sur la liste des spécialités rétrocédées.

## 2.2 Prise en charge actuelle

### Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

#### → Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Antiparkinsoniens</b>				
DUODOPA 20 mg/ml + 5 mg/ml, gel intestinal (lévodopa/carbidopa) <i>Abbvie</i>	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 ASMR)	Sans objet	<b>ASMR IV</b> dans la stratégie thérapeutique
		26/04/2006 (inscription)	Important	<b>ASMR IV</b> dans la stratégie thérapeutique
APOKINON et ses génériques (apomorphine) <i>Aguettant</i>	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 (RI)	Important	Sans objet

DOPACEPTIN (chlorhydrate d'apomorphine) Essentiellement similaire à APOKINON (apomorphine) <i>Ever Neuro Pharma GMBH</i>	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 (inscription)	Important	<b>ASMR V</b> par rapport à APOKINON (apomorphine)
LECI GIMON 20 mg/5 mg/20 mg par ml, gel intestinal (lévodopa/carbidopa/entacapone) <i>Lobsor Pharmaceuticals AB</i>	Traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésies ou dyskinésies sévères, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens par voie orale n'ont pas donné de résultats satisfaisants	14/12/2022 (réévaluation)	Important	Sans objet
		30/03/2022 (inscription)	Insuffisant	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

A noter que la spécialité LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone, laboratoire LORBSOR PHARMACEUTICAL) dispose d'une AMM depuis le 2 septembre 2021 dans le traitement de la MP à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésies ou dyskinésies sévères, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens par voie orale n'ont pas donné de résultats satisfaisants mais n'est à ce jour pas commercialisée.

### ➔ Traitements 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.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Au total, le besoin médical est partiellement couvert par les alternatives disponibles à un stade avancé de la maladie lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens par voie orale n'ont pas donné de résultats satisfaisants.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) repose sur 3 études cliniques réalisées chez des patients adultes atteints de la MP à un stade avancé, avec fluctuations motrices insuffisamment contrôlées par les traitements antiparkinsoniens :

- une étude de phase III de supériorité (étude M15-736)<sup>9,10</sup> comparative *versus* lévodopa/carbidopa en comprimé (forme à libération immédiate), randomisée, en-double aveugle, double-pla-cebo, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'association foslévodopa/foscarbidopa

<sup>9</sup> Soileau MJ, Aldred J, Budur K, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(12):1099-109.

<sup>10</sup> L'étude M15-736 n'a pas été prise en compte lors de l'évaluation de l'AMM décentralisée de SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) ; l'étude étant en cours au moment de l'évaluation.

administrée par voie sous-cutanée en perfusion continue sur 24 heures par rapport à l'association lévodopa/carbidopa forme à libération immédiate administrée par voie orale après 12 semaines de traitement,

- une étude de phase III de tolérance (étude M15-741<sup>11</sup>), non comparative, en ouvert, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi (locale et systémique) de l'association foslévodopa/foscarbidopa administrée par voie sous-cutanée à l'aide d'une perfusion continue sur 24 heures de 52 semaines.

Le laboratoire a également fourni une étude de biodisponibilité de phase I (étude M17-220)<sup>12</sup>, en ouvert, monocentrique dont l'objectif principal était de comparer la pharmacocinétique d'une dose unique de lévodopa administrée en perfusion sous-cutanée continue sur 24 heures par rapport à une dose de lévodopa administrée par voie entérale sur 16 heures chez des sujets sains.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Etude de biodisponibilité de phase I (étude M17-220)<sup>13</sup>

Il s'agit d'une étude de phase I monocentrique, randomisée, en ouvert, en cross-over dont l'objectif principal a été de comparer la pharmacocinétique d'une dose unique de lévodopa administrée en perfusion sous-cutanée continue sur 24 heures par rapport à une dose de lévodopa administrée par voie entérale sur 16 heures complétée par des administrations de lévodopa/carbidopa par voie orale sur les 8 heures suivant l'administration chez des sujets adultes sains.

Les sujets ont été randomisés selon un ratio 1:1 et ont reçu les traitements suivants :

- lévodopa/carbidopa (DUODOPA) administré par voie entérale, à l'aide d'une pompe reliée à une sonde naso-jéjunale sur 16 heures, avec une dose de charge de lévodopa/carbidopa 12,5 mg/50 mg puis une dose d'entretien de lévodopa/carbidopa 87,5 mg/350 mg, suivie de 2 doses de lévodopa/carbidopa 25 mg/100 mg à libération immédiate administrées par voie orale 18 et 21 heures après le début de la perfusion (traitement A),
- foslévodopa/foscarbidopa administré par voie sous-cutanée à l'aide d'une perfusion abdominale sur 24 heures, avec une dose de charge de 4 mg/80 mg puis une dose d'entretien de 35 mg/700 mg (traitement B).

Les séquences de traitement devaient être espacées au minimum de 72 heures.

Au total, 25 sujets ont participé à l'étude, dont 11 ont été randomisés dans la séquence A/B (lévodopa/carbidopa puis foslévodopa/foscarbidopa) et 14 randomisés dans la séquence B/A (foslévodopa/foscarbidopa puis lévodopa/carbidopa). Un total de 20 sujets a reçu les 2 traitements et a terminé l'étude (10 patients dans chaque séquence). Les caractéristiques démographiques des patients ont été similaires entre les 2 groupes de traitement (âge, taille, poids et IMC), à l'exception du sexe : il y avait moins de femmes dans la séquence A/B (27,3%) que dans la séquence B/A (42,9%).

La bioéquivalence de la lévodopa a été démontrée entre l'association lévodopa/carbidopa et l'association foslévodopa/foscarbidopa sur les paramètres pharmacocinétiques suivants :

<sup>11</sup> Aldred J., Freire-Alvarez E., Amelin A.V., et al. Continuous Subcutaneous Foslevodopa/Foscarbidopa in Parkinson's Disease: Safety and Efficacy Results From a 12-Month, Single-Arm, Open-Label, Phase 3 Study. *Neurol Ther.* 2023;12(6):1937-1958.

<sup>12</sup> Rosebraugh M, Stodtmann S, Liu W, Facheris MF. Foslevodopa/foscarbidopa subcutaneous infusion maintains equivalent levodopa exposure to levodopa-carbidopa intestinal gel delivered to the jejunum. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;97:68-72.

<sup>13</sup> Rosebraugh M, Stodtmann S, Liu W, Facheris MF. Foslevodopa/foscarbidopa subcutaneous infusion maintains equivalent levodopa exposure to levodopa-carbidopa intestinal gel delivered to the jejunum. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;97:68-72.

Tableau 2. Biodisponibilité relative de la lévodopa chez les patients sains ayant reçu les 2 traitements – étude M17-220

	Paramètres PK	Valeur centrale		Biodisponibilité relative	
		Traitement B (foslévodopa/foscarbidopa)	Traitement A (lévodopa/carbidopa entérale + per os)	Estimation ponctuelle	IC90%
<b>Traitement B versus Traitement A</b>	C <sub>max</sub> 0-16	606	656	0,923	0,873 ; 0,975
	AUC <sub>0-16</sub>	7 810	8 220	0,951	0,893 ; 1,012
	AUC <sub>∞</sub>	14 900	14 700	1,009	0,969 ; 1,049

Les résultats sur les paramètres pharmacocinétiques ont été les suivants :

Tableau 3. Paramètres pharmacocinétiques des différentes molécules et leurs métabolites chez les patients sains ayant reçu les 2 traitements - étude M17-220

Paramètres PK	Traitement B (foslévodopa/foscarbidopa)	Traitement A (lévodopa/carbidopa entérale + per os)
<b>Lévodopa</b>		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	658	1870
T <sub>max</sub> (h)	20,0	21,5
T1/2 (h)	1,96	1,73
AUC <sub>∞</sub> (ng.h/L)	14 900	14 700
<b>Carbidopa</b>		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	90,3	174
T <sub>max</sub> (h)	20,0	22,8
T1/2 (h)	2,61	2,05
AUC <sub>∞</sub> (ng.h/L)	2170	2370
<b>Lévodopa monophosphate</b>		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	97,9	-
T <sub>max</sub> (h)	8,0	-
<b>3-O-méthylidopa</b>		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2460	3000
T <sub>max</sub> (h)	25,0	24,0

### 3.2.2 Etude de phase III versus lévodopa/carbidopa par voie orale de 12 semaines (étude M15-736)<sup>14,15</sup>

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de supériorité de phase III, multicentrique, comparative *versus* lévodopa/carbidopa forme à libération immédiate, randomisée, en-double aveugle, double-placebo, en groupes parallèles

<sup>14</sup> Soileau MJ, Aldred J, Budur K, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(12):1099-109.

<sup>15</sup> L'étude M15-736 n'a pas été prise en compte lors de l'évaluation de l'AMM décentralisée de SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) ; l'étude étant en cours au moment de l'évaluation.

dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'association foslévodopa/foscarbidopa administrée par voie sous-cutanée en perfusion continue sur 24 heures par rapport à l'association lévodopa/carbidopa forme à libération immédiate administrée par voie orale après 12 semaines de traitement chez des patients adultes atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, avec fluctuations motrices insuffisamment contrôlées par les traitements antiparkinsoniens.

Cette étude est suivie d'une étude d'extension (étude M20-098, en cours) en ouvert jusqu'à 96 semaines.

L'étude comprenait 3 périodes successives :

- Une période de sélection de 6 à 60 jours,
- Une période de stabilisation des traitements oraux de 14 à 21 jours : les traitements à base de lévodopa et les inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyl-Transférase (I-COMT) étaient convertis en équivalent lévodopa/carbidopa à libération immédiate. Aucun ajustement posologique n'était réalisé au moins 7 jours avant la randomisation, si la stabilisation était effectuée. Les autres traitements concomitants de la MP restaient inchangés,
- Une période de traitement en double-aveugle de 12 semaines, avec :
  - une phase d'optimisation de la perfusion sous-cutanée continue uniquement, de 28 jours pour atteindre une réponse clinique optimisée<sup>16</sup>, avec un maintien des traitements antiparkinsoniens oraux,
  - une phase de maintenance de 56 jours durant laquelle l'ensemble des traitements antiparkinsoniens (oraux et injectables) étaient maintenus à dose stable.

L'étude a débuté le 19/10/2020 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 29/09/2021.

## Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir pendant 12 semaines :

- Groupe foslévodopa/foscarbidopa (n=74 patients) : foslévodopa/foscarbidopa 240 mg/12 mg en perfusion sous-cutanée continue sur 24 heures + placebo en capsule,
- Groupe lévodopa/carbidopa (n=67 patients) : lévodopa/carbidopa 100 mg/25 mg en comprimé à libération immédiate + placebo en perfusion sous-cutanée continue sur 24 heures.

Les traitements antiparkinsoniens concomitants suivants étaient autorisés : agonistes dopaminergiques non ergoliniques (pramipexole, ropinirole, rotigotine), inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase B (IMAO-B) (rasagiline, selegiline), amantadine (à libération immédiate ou prolongée), safinamide, istradefylline. Les traitements suivants n'étaient pas autorisés : apomorphine, I-COMT (entacapone, tolcapone, opicapone), lévodopa/carbidopa sous forme de gel intestinal, agents de déplétion de la dopamine (réserpine, tétrabenzamide, amphétamines), IMAO-A et autres IMAO non sélectifs, agonistes dopaminergiques ergoliniques (lisuride, bromocriptine, cabergoline, etc.).

En cas de détérioration rapide de l'état clinique du patient ou de dysfonctionnement de la pompe d'une durée > 1 heure, le recours à un traitement de secours (lévodopa/carbidopa en comprimé à libération immédiate) était autorisé.

La randomisation a été stratifiée selon le critère suivant : centre d'étude.

---

<sup>16</sup> Une réponse clinique optimale était définie par une maximisation de l'état « on » fonctionnel et une minimisation du nombre d'état « off » au cours de la journée, et une minimisation des états « on » avec dyskinésie gênante.

## Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation de la durée moyenne quotidienne normalisée en état « on » sans dyskinésie gênante<sup>17</sup> entre la valeur de référence<sup>18</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement, évaluée à l'aide du journal patient<sup>19</sup>, dans la population FAS<sup>20</sup>.

Les critères de jugement secondaires clés avec contrôle du risque alpha évalués à l'aide du journal patient dans la population FAS ont été les suivants (dans l'ordre hiérarchique) :

1. Variation de la durée moyenne normalisée en état « off » entre la valeur de référence et la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement, évalué à l'aide du journal patient,
2. Variation du sous-score M-EDL (*Motor Aspects of Experiences of Daily Living*), évalué par le score MDS-UPDRS<sup>21</sup> (*Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) partie II, entre la valeur de référence et la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement,
3. Présence d'une akinésie matinale à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement, définie par un état « off » rapporté comme premier symptôme au réveil, évalué par les patients.

## Population de l'étude

Les patients inclus devaient être âgés de  $\geq 30$  ans, avec une maladie de Parkinson idiopathique sensible à la lévodopa, être traités par un minimum de 400 mg/jour d'équivalent lévodopa (médicaments à base de lévodopa et I-COMT), avec des symptômes moteurs insuffisamment contrôlés par les traitements antiparkinsoniens, des états « on » (fluctuations motrices) et « off » identifiables avec un temps « off » moyen quotidien d'au moins 2,5 heures (avec un minimum de 2 heures par jour) sur 3 jours consécutifs décrit dans l'agenda patient, avec un maintien du temps « off » d'au moins 2 heures par jour pendant 3 jours consécutifs avant la randomisation, des fonctions cognitives normales (score MMSE  $\geq 24$ ) et ayant une compréhension et une utilisation correcte du système d'administration du traitement par le patient (y compris l'insertion de la canule de perfusion au niveau de l'abdomen).

Au total, 270 patients ont été sélectionnés, parmi lesquels 141 patients ont été randomisés pour la période de traitement en double-aveugle, dont 74 patients dans le groupe foslévodopa/foscarbidopa et 67 patients dans le groupe lévodopa/carbidopa, constituant la population FAS.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes de traitement. La majorité des patients de l'étude était des hommes (70,2%), âgés en moyenne de 66,4 ans.

A l'inclusion, l'ancienneté médiane de la maladie depuis le diagnostic était de 7,3 ans (min-max : 1,2-18,3 ans) dans le groupe foslévodopa/foscarbidopa et de 8,5 ans (min-max : 1,0-25,4 ans) dans le groupe lévodopa/carbidopa. La durée de l'état « off » dans le groupe foslévodopa/foscarbidopa par rapport au groupe lévodopa/carbidopa était en moyenne (ET) de 6,3 (2,3) heures *versus* 5,9 (1,9) heures, la durée de l'état « on » sans dyskinésie gênante de 9,2 (2,4) heures *versus* 9,5 (2,6) heures avec 7,2 (3,1) heures *versus* 7,5 (3,7) heures pour l'état « on » sans dyskinésie et 2,0 (2,5) heures *versus* 2,0 (2,8) heures pour l'état « on » avec dyskinésie non-gênante. La durée de l'état « on » avec

<sup>17</sup> La durée normalisée en état « on » sans dyskinésie gênante correspond à la somme de la durée normalisée en état « on » sans dyskinésie gênante et avec dyskinésie non gênante, sur une journée de 16 heures éveillées sur 3 jours consécutifs en moyenne.

<sup>18</sup> La valeur de référence correspond à la moyenne de la durée normalisée en état « on » sans dyskinésie gênante recueillie dans le journal patient au cours des 3 jours précédant la randomisation.

<sup>19</sup> Les patients devaient compléter quotidiennement un questionnaire pour suivre leurs symptômes (états « on », états « off » et état « endormi ») et sévérité de la dyskinésie (gênante ou non gênante).

<sup>20</sup> La population FAS correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et qui disposent pour l'évaluation de l'efficacité d'une valeur de référence et d'au moins une valeur observée.

<sup>21</sup> Le questionnaire MDS-UPDRS est un outil d'évaluation évaluant l'évolution de la maladie de Parkinson. Il est composé de 4 parties. La partie II ou sous-score M-EDL évalue les aspects moteurs des expériences de la vie quotidienne à l'aide de 13 items scorés chacun de 0 (normal) à 4 (très sévère). Le sous-score total M-EDL varie de 0 (normal) à 52 (très sévère) points.

dyskinésie gênante dans le groupe foslévodopa/foscarbidopa par rapport au groupe lévodopa/carbidopa était en moyenne (ET) de 0,5 (0,9) heures *versus* 0,6 (1,5) heures. Un total de 78,9% (56/74) des patients du groupe foslévodopa/foscarbidopa et de 76,1% (51/67) des patients du groupe lévodopa/carbidopa rapportaient une akinésie matinale. Le score moyen MDS-UPDRS partie II était respectivement de 15,3 (6,9) points *versus* 13,3 (6,4) points. Les antécédents de dyskinésie induite par la lévodopa étaient de 60,8% dans le groupe foslévodopa/foscarbidopa *versus* 64,2% dans le groupe lévodopa/carbidopa et une réponse à la lévodopa de plus de 5 ans était respectivement observée dans 77,0% *versus* 68,7% des cas.

Les antécédents médicaux les plus fréquemment rapportés ( $\geq 20\%$  des patients) à l'inclusion étaient : constipation (32,6%), hypertension (31,9%), dépression et insomnie (24,8%), anxiété (22,7%) et reflux gastro-œsophagien (20,6%).

A l'inclusion, les patients étaient traités par :

- une classe d'antiparkinsoniens dans 27,0% (38/141) des cas (23,0% (17/74) dans le groupe foslévodopa/foscarbidopa *versus* 31,3% (21/67) dans le groupe lévodopa/carbidopa). L'ensemble des patients (100,0%) étaient traités par lévodopa.
- deux classes d'antiparkinsoniens dans 41,1% (58/141) des cas (43,2% (32/74) *versus* 38,8% (26/67)) : lévodopa (100,0% chacun), agonistes dopaminergiques (37,5% *versus* 50,0%), IMAO-B (34,4% *versus* 23,1%), amantadine (21,9% *versus* 15,4%) et autres agents dopaminergiques (3,1% *versus* 7,7%),
- trois classes d'antiparkinsoniens dans 26,2% (37/141) des cas (28,4% (6/74) *versus* 23,9% (16/67)) : lévodopa (100,0% chacun), agonistes dopaminergiques (90,5% *versus* 68,8%), IMAO-B (61,9% *versus* 68,8%), amantadine (28,6% *versus* 50,0%) et autres agents dopaminergiques (19,0% *versus* 6,3%),
- quatre classes d'antiparkinsoniens dans 5,7% (8/141) des cas (5,4% (4/74) *versus* 6,0% (4/67)) : lévodopa (100,0% chacun), agonistes dopaminergiques (100,0% *versus* 50,0%), IMAO-B (75,0% *versus* 100,0%), amantadine (25,0% *versus* 75,0%) et autres agents dopaminergiques (50,0% *versus* 0,0%),
- Aucun patient n'a reçu plus de 4 classes d'antiparkinsoniens ou plus.

En plus de la lévodopa, la proportion de patients recevant uniquement des agonistes dopaminergiques ou de l'amantadine était de 17,7% (25/141) et des IMAO-B de 12,1% (17/141) et de l'istradefylline de 1,4% (2/141).

### Résultats sur le critère de jugement principal (population FAS)

La durée moyenne (ET) quotidienne normalisée en état « on » sans dyskinésie gênante à l'inclusion était de 9,20 (2,42) heures dans le groupe foscarbidopa/foslévodopa et de 9,49 (2,62) heures dans le groupe lévodopa/carbidopa.

**La supériorité de l'association foslévodopa/foscarbidopa a été démontrée par rapport à l'association lévodopa/carbidopa sur la variation de la durée moyenne quotidienne normalisée en état « on » sans dyskinésie gênante à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement : différence moyenne des moindres carrés (ET) du groupe foslévodopa/foscarbidopa *versus* lévodopa/carbidopa : 2,72 (0,52) *versus* 0,97 (0,50) heures, soit une différence moyenne (ET) de 1,75 (0,65) heures ( $p=0,0083$ ) (inférieure à la taille de l'effet prévue pour le calcul de la population cible de 1,86 (2,9) heures).**

Les deux analyses de sensibilité aux modélisations des données manquantes confirment la démonstration, bien qu'avec des tailles d'effet moindres (différences moyennes (ET) respectives de 1,53 heures (0,60) et 1,14 heures (0,44)).

### Résultats sur les critères de jugement secondaires clés avec gestion du risque alpha (population FAS)

La supériorité de l'association foslévodopa/foscarbidopa par rapport à l'association lévodopa/carbidopa ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, les analyses ont été poursuivies sur les critères de jugement secondaires clés.

La durée moyenne (ET) quotidienne normalisée en état « off » à l'inclusion était de 6,34 (2,27) heures dans le groupe foscarbidopa/foslévodopa et de 5,91 (1,88) heures dans le groupe lévodopa/carbidopa.

**La supériorité de la foslévodopa/foscarbidopa a été démontrée par rapport à l'association lévodopa/carbidopa sur la variation de la durée moyenne normalisée en état « off » à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement, avec une différence moyenne des moindres carrés (ET) du groupe foslévodopa/foscarbidopa *versus* lévodopa/carbidopa : -2,75 (0,50) heures *versus* -0,96 (0,49) heures, soit une différence moyenne (ET) de -1,79 (0,63) heures (p=0,0054).**

Aucune différence statistiquement significative n'a en revanche été démontrée entre les groupes foslévodopa/foscarbidopa et lévodopa/carbidopa sur le 2<sup>ème</sup> critère de jugement secondaire clé du sous-score M-EDL : -2,65 (0,82) *points versus* -1,06 (0,79) points, soit une différence moyenne (ET) de -1,58 (1,05) points (p=NS), ce qui a interrompu l'analyse hiérarchique des critères de jugement secondaires clés suivants.

### 3.2.3 Etude de tolérance de phase III non comparative en ouvert de 52 semaines (étude M15-741<sup>22</sup>)

Il s'agit d'une étude de tolérance de phase III, non comparative, en ouvert, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi (locale et systémique) de l'association foslévodopa/foscarbidopa administrée par voie sous-cutanée à l'aide d'une perfusion continue sur 24 heures de 52 semaines chez des patients adultes atteints de la MP à un stade avancé, avec fluctuations motrices insuffisamment contrôlées par les traitements antiparkinsoniens.

Cette étude est suivie d'une étude d'extension (étude M15-737, en cours) en ouvert jusqu'à 96 semaines.

L'étude comprenait une période de sélection de 10 à 42 jours, suivie d'une période de traitement en ouvert de 52 semaines, incluant une phase d'optimisation de 4 semaines et une phase de maintenance de 48 semaines (selon les mêmes modalités que l'étude M15-736 présentée ci-dessus).

L'étude a débuté le 19/10/2020 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 17/08/2022.

#### Traitements reçus

L'ensemble des patients inclus dans l'étude recevaient l'association fixe foslévodopa/foscarbidopa administrée par voie sous-cutanée en perfusion continue sur 24 heures. La posologie initiale de foslévodopa/foscarbidopa a été calculée à partir du traitement oral (lévodopa + IDDC) reçu par les patients au cours des 16 heures précédant l'initiation du traitement de l'étude.

#### Population de l'étude

Pour être inclus, les patients devaient avoir des symptômes moteurs insuffisamment contrôlés par les traitements antiparkinsoniens, des états « on » (fluctuations motrices) et « off » identifiables avec un

<sup>22</sup> Aldred J., Freire-Alvarez E., Amelin A.V., et al. Continuous Subcutaneous Foslevodopa/Foscarbidopa in Parkinson's Disease: Safety and Efficacy Results From a 12-Month, Single-Arm, Open-Label, Phase 3 Study. *Neurol Ther.* 2023;12(6):1937-1958.

temps « off » moyen d'au moins 2,5 heures par jour (dont un minimum de 2 heures par jour) sur 3 jours consécutifs décrit dans l'agenda patient.

Au total, 244 patients ont été inclus et 137 (56,1%) patients ont terminé l'étude. La majorité des patients de l'étude était des hommes (59,8%), âgés en moyenne de 63,9 ans.

A l'inclusion, l'ancienneté médiane de la maladie depuis le diagnostic était de 9,6 ans (min-max : 1,6-32,4 ans). La durée de l'état « off » était en moyenne (ET) de 5,9 (2,2) heures, la durée de l'état « on » sans dyskinésie gênante de 9,1 (2,5), dont 6,5 (3,4) heures pour l'état « on » sans dyskinésie et 2,6 (2,6) heures pour l'état « on » avec dyskinésie non-gênante. Un total de 77,7% (129/238) des patients du rapportait une akinésie matinale. Le score moyen MDS-UPDRS partie II était de 15,8 (7,4) points. Les antécédents de dyskinésie induite par la lévodopa étaient de 78,7% (192/244) et une réponse à la lévodopa de plus de 5 ans était observée dans 84,8% (207/244) des cas.

Les antécédents médicaux les plus fréquemment rapportés ( $\geq 20\%$  des patients) à l'inclusion étaient : constipation (34,8%), dépression (29,1%), et insomnie (28,7%) et hypertension (23,0%).

Un total de 9,8% (24/244) des patients a précédemment été traité par une stimulation cérébrale profonde.

A l'inclusion, les patients étaient traités par :

- une classe d'antiparkinsoniens dans 13,9% (34/244) des cas : (97,1%) et agonistes dopaminergiques (2,9%),
- deux classes d'antiparkinsoniens dans 32,8% (80/244) des cas : lévodopa (100,0%), agonistes dopaminergiques (50,0%), IMAO-B (25,0%), amantadine (13,8%) et autres agents dopaminergiques (10,0%),
- trois classes d'antiparkinsoniens dans 32,8% (80/244) des cas : lévodopa (100,0%), agonistes dopaminergiques (82,5%), IMAO-B (57,5%), amantadine (38,8%) et autres agents dopaminergiques (17,5%).
- Quatre classes d'antiparkinsoniens dans 17,6% (43/244) des cas : lévodopa et agonistes dopaminergiques (100,0%), IMAO-B (88,4%), autres agents dopaminergiques (55,8%) et amantadine (44,2%).
- Plus de quatre classes d'antiparkinsoniens dans 2,9% (7/244) des cas : lévodopa, agonistes dopaminergiques et amantadine (100,0%), autres agents dopaminergiques (71,4%), IMAO-B (57,1%).

En plus de la lévodopa, la proportion de patients recevant uniquement des agonistes dopaminergiques était de 16,4% (40/244), des IMAO-B de 8,2% (20/244), de l'amantadine de 4,5% (11/244), et 0,4% (1/244) de l'istradefylline.

## Résultats d'efficacité exploratoires (population FAS)

L'efficacité étant un critère secondaire, les résultats ne sont présentés qu'à titre purement exploratoire.

Les résultats de la période en ouvert suggèrent un maintien de l'efficacité de l'association foslévodopa/foscarbidopa à 52 semaines de traitement (N=116 patients), la variation de la durée moyenne quotidienne normalisée en état « on » sans dyskinésie gênante étant de 3,94 (4,18) heures.

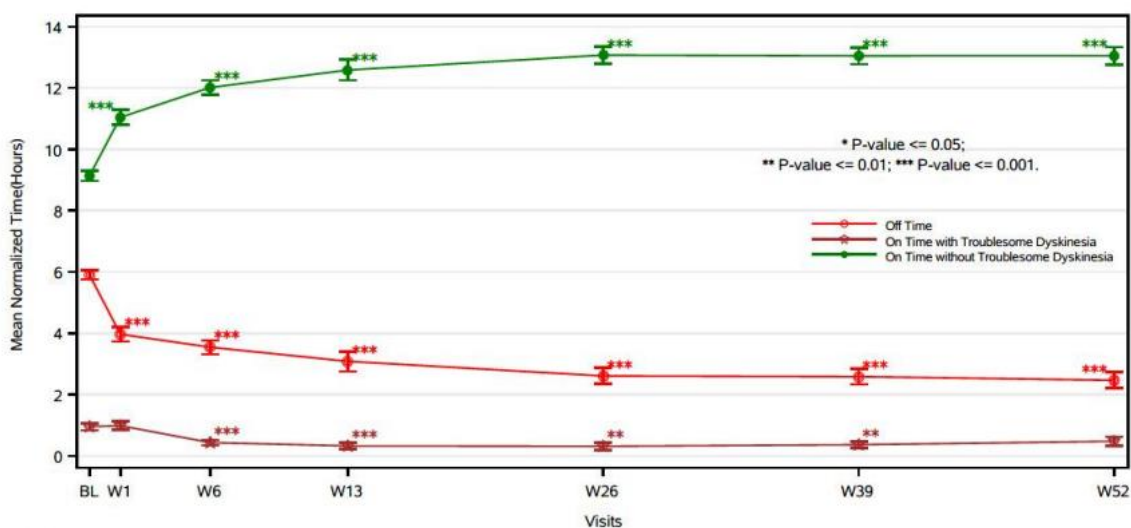


Figure 1. Variation de la durée quotidienne normalisée en état « on » sans dyskinésie gênante à 52 semaines (N=116 patients) – étude M15-741.

## Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée de façon exploratoire dans les études M15-736 et M15-741 à l'aide d'échelles spécifiques de la maladie, les échelles PDQ-39<sup>Erreur ! Signet non défini.</sup> et PDSS-2<sup>Erreur ! Signet non défini.</sup>, et d'un questionnaire générique : l'EQ-5D-5L<sup>Erreur ! Signet non défini.</sup>.

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Synthèse des données de tolérance

#### 3.3.1.1 Etude de phase III *versus* lévodopa/carbidopa par voie orale de 12 semaines (étude M15-736)<sup>23</sup>

La population de tolérance est constituée de 141 patients, dont 74 patients du groupe foslévodopa/foscarbidopa et de 67 patients du groupe lévodopa/carbidopa.

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 84,0 jours (min-max : 3-92 jours) dans le groupe foslévodopa/foscarbidopa *versus* 85,0 jours (min-max : 3-106 jours) dans le groupe lévodopa/carbidopa.

Au total, 64,9% (48/74) des patients du groupe foslévodopa/foscarbidopa et 92,5% (62/67) des patients du groupe lévodopa/carbidopa ont terminé la phase en double-aveugle. La proportion de patients ayant prématurément arrêté la phase en double-aveugle a été de 35,1% (26/74) dans le groupe foslévodopa/foscarbidopa *versus* 7,5% (5/67) dans le groupe lévodopa/carbidopa. Les principaux motifs d'arrêt ont été : événement indésirable<sup>24</sup> (18,9% *versus* 1,5%), retrait du consentement (6,8% *versus* 4,5%) et difficulté liée au système de délivrance du traitement (5,4% *versus* 1,5%).

<sup>23</sup> Soileau MJ, Aldred J, Budur K, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(12):1099-109.

<sup>24</sup> Les EI ayant conduit à un arrêt de l'étude ont été majoritairement (groupe foslévodopa/foscarbidopa *versus* groupe lévodopa/carbidopa) : réaction au site de perfusion (8,1% *versus* 0%), infection au site de perfusion (5,4% *versus* 1,5%), hallucinations/psychose (1,4% *versus* 0%) et chutes et chutes et troubles associés (1,4% *versus* 0%).

Au cours de la période en double-aveugle, un total de 85,1% (63/74) des patients du groupe foslévodopa/foscarbidopa *versus* 62,7% (42/67) des patients du groupe lévodopa/carbidopa ont rapporté un EI. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : érythème au site de perfusion (27,0% *versus* 1,5%), douleur au site de perfusion (25,7% *versus* 1,5%), cellulite au site de perfusion (18,9% *versus* 0%), œdème au site de perfusion (12,2% *versus* 0%) et dyskinésie (10,8% *versus* 6,0%).

Des EI liés au produit (traitement de l'étude + dispositif médical associé) ont été rapportés chez 62,2% (46/74) des patients du groupe foslévodopa/foscarbidopa *versus* 11,9% (8/67) des patients du groupe lévodopa/carbidopa : solution injectable de foslévodopa/foscarbidopa ou placebo (37,8% *versus* 3,0%), set de perfusion 9 mm (27,0% *versus* 6,0%), pompe (9,5% *versus* 1,5%), set de perfusion 6 mm (9,5% *versus* 1,5%).

Un total de 8,1% (6/74) des patients du groupe foslévodopa/foscarbidopa *versus* 6,0% (4/67) des patients du groupe lévodopa/carbidopa ont rapporté un EI grave (EIG) au cours de la période de traitement en double aveugle.

Un total de 29,7% (22/74) des patients du groupe foslévodopa/foscarbidopa et 29,9% (20/67) du groupe lévodopa/carbidopa ont interrompu les perfusions. Les principaux motifs d'interruption des perfusions ont été : événement indésirable (12,2% *versus* 1,5%), dysfonctionnement de la pompe (8,1% *versus* 9,0%) et autre<sup>25</sup> (14,9% *versus* 19,4%). La durée médiane d'interruption du traitement a été respectivement de 4,8 jours (min-max : 0-23 jours) *versus* 0,6 jour (min-max : 0-27 jours).

Aucun décès n'a été rapporté dans le groupe foslévodopa/foscarbidopa *versus* 1/67 (1,5%) dans le groupe lévodopa/carbidopa (insuffisance respiratoire aiguë sévère, non liée au traitement).

Des EI d'intérêt particulier ont été observés chez 79,7% (59/74) des patients groupe foslévodopa/foscarbidopa et 37,3% (25/67) des patients du groupe lévodopa/carbidopa :

- Infection au site de perfusion : 28,4% (21/74) *versus* 3,0% (2/67), dont les plus fréquents ont été : cellulite (18,9% *versus* 0,0%) et infection (5,4% *versus* 0%). Parmi ces EI, 2,7% *versus* 1,5% ont été considérés comme graves ; 5,4% *versus* 1,5% ont conduit à un arrêt du traitement et 23,0% *versus* 0% ont été considérés comme liés au traitement de l'étude. Aucun décès n'a été rapporté dans les 2 groupes de traitement. Le délai médian d'apparition était de 32 jours (min-max : 1-78 jours) et le délai médian de résolution de 16,5 jours (min-max : 8-78 jours).
- Réaction au site de perfusion : 62,2% (46/74) *versus* 7,5% (5/67), dont les plus fréquents ont été : érythème (27,0% *versus* 1,5%), douleur (25,7% *versus* 1,5%), œdème (12,2% *versus* 0,0%) et ecchymose (8,1% *versus* 3,0%). Parmi ces EI, 9,5% *versus* 0% ont conduit à un arrêt du traitement et 47,3% *versus* 6,0% ont été considérés comme liés au traitement de l'étude. Aucun n'a été considéré comme grave et aucun décès n'a été rapporté dans les 2 groupes de traitement. Le délai médian d'apparition était de 5 jours (min-max : 1-84 jours) et le délai médian de résolution de 7 jours (min-max : 1-77 jours).
- Hallucinations/psychoses : 14,9% (11/74) *versus* 3,0% (2/67). Parmi ces EI, 1,4% *versus* 0% ont été considéré comme grave ; 1,4% *versus* 0% ont conduit à un arrêt du traitement et 12,2% *versus* 3,0% ont été considérés comme liés au traitement de l'étude. Aucun décès n'a été rapporté dans les 2 groupes de traitement. Le délai médian d'apparition était de 12 jours (min-max : 1-70 jours) et le délai médian de résolution de 17 jours (min-max : 1-53 jours).
- Chutes et blessures associées (incluant l'hypotension orthostatique) : 17,6% (13/74) *versus* 25,4% (17/67), dont les plus fréquents ont été : chutes (8,1% *versus* 17,9%), hypotension orthostatique (5,4% *versus* 7,5%) et contusion (2,7% *versus* 1,5%). Parmi ces EI, aucun *versus* 1,5% ont été considéré comme grave ; 1,4% *versus* 0% ont conduit à un arrêt du traitement et

<sup>25</sup> Le motif « autre » regroupait les événements suivants : hygiène personnelle/douche ou baignade, arrêt accidentel de la pompe ou oubli de remise en marche de la pompe.

5,4% *versus* 6,0% ont été considérés comme liés au traitement de l'étude. Aucun décès n'a été rapporté dans les 2 groupes de traitement. Le délai médian d'apparition était de 19 jours (min-max : 1-89 jours) et le délai médian de résolution de 1 jour (min-max : 1-35 jours).

- Polyneuropathie : 2,7% (2/74) *versus* 3,0% (2/67), dont les plus fréquents : dysesthésie et hypoesthésie (1,4% *versus* 0%, chacun). Parmi ces EI, aucun EIG, aucun arrêt de traitement et aucun décès n'ont été rapportés dans les 2 groupes de traitement. Le délai médian d'apparition était de 20 jours (min-max : 1-35 jours) et le délai médian de résolution de 39 jours (min-max : 39-39 jours).
- Perte de poids : 1,4% (1/74) *versus* 1,5% (1/67). Parmi ces EI, aucun EIG, aucun arrêt de traitement et aucun décès n'ont été rapportés dans les 2 groupes de traitement. Le délai médian d'apparition était de 41 jours (min-max : 37-45 jours) et le délai médian de résolution de 7 jours (min-max : 3-11 jours).
- Somnolence : 1,4% (1/74) *versus* 1,5% (1/67). Parmi ces EI, aucun EIG, aucun arrêt de traitement et aucun décès n'ont été rapportés dans les 2 groupes de traitement. Le délai médian d'apparition était de 70,5 jours (min-max : 59-82 jours) et le délai médian de résolution de 4 jours (min-max : 4-4 jours).

Aucune anomalie sur les paramètres biologiques n'a été observée au cours de l'étude.

### 3.3.1.2 Etude de tolérance de phase III non comparative en ouvert de 52 semaines (étude M15-741<sup>26</sup>)

La population de tolérance est constituée de 244 patients.

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 363 jours (min-max : 3-450 jours). Un total de 62,7% (153/244) des patients a été exposé à au moins 6 mois au traitement et 53,7% (131/244) à au moins 12 mois.

Au total, 56,1% (137/244) des patients ont terminé l'étude. La proportion de patients ayant prématurément arrêté l'étude a été de 43,9% (107/244). Les principaux motifs d'arrêt ont été les suivants : événement indésirable (23,0%), retrait du consentement (12,3%) et manque d'efficacité (4,5%).

Un total de 94,3% (230/244) des patients ont rapporté un EI au cours de l'étude. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été ( $\geq 10\%$  des patients) : érythème au site de perfusion (52,0%), nodule au site de perfusion (28,7%), cellulite au site de perfusion (23,0%), œdème au site de perfusion (19,3%), hallucination (17,2%), chutes (16,8%), douleur au site de perfusion (15,6%), réaction au site de perfusion (12,3%), anxiété (11,9%), abcès au site de perfusion (11,1%) et vertiges (10,2%).

Des EI liés au produit (traitement de l'étude + dispositif médical associé) ont été rapportés chez 74,2% (181/244) des patients : set de perfusion (52,9%), solution injectable de foslévodopa/foscarbidopa (40,6%) et pompe (7,4%).

Un total de 25,8% (63/244) des patients ont rapporté un EIG au cours de l'étude, avec cellulite au site de perfusion (4,1%), abcès au site de perfusion (3,3%), hallucinations (2,9%) et maladie de Parkinson et troubles psychotiques (2,5%, chacun).

Un total de 37,3% (91/244) des patients a interrompu le traitement, majoritairement pour raison autre (non précisée, 20,1%) et dysfonctionnement de la pompe (8,1%), pendant une durée médiane de 1,0 jour (min-max : 0-247 jours).

Des EI d'intérêt particulier ont été observés au cours de l'étude :

---

<sup>26</sup> Aldred J., Freire-Alvarez E., Amelin A.V., et al. Continuous Subcutaneous Foslevodopa/Foscarbidopa in Parkinson's Disease: Safety and Efficacy Results From a 12-Month, Single-Arm, Open-Label, Phase 3 Study. *Neurol Ther.* 2023;12(6):1937-1958.

- Infection au site de perfusion : 35,2% (86/244), dont les plus fréquents ont été : cellulite (23,0%), abcès (11,1%) et infection (7,4%). Parmi ces EI, 6,6% ont été considérés comme graves ; 4,9% ont conduit à un arrêt du traitement et 32,8% ont été considérés comme liés au traitement de l'étude. Aucun décès n'a été rapporté. Le délai médian d'apparition était de 43,5 jours (min-max : 4-354 jours) et le délai médian de résolution de 15,5 jours (min-max : 2-164 jours).
- Réaction au site de perfusion : 82,0% (200/244), dont les plus fréquents ont été : érythème (52,0%), nodule (28,7%), œdème (19,3%) et douleur (15,6%). Parmi ces EI, 0,8% ont été considérés comme graves ; 8,6% ont conduit à un arrêt du traitement et 79,9% ont été considérés comme liés au traitement de l'étude. Aucun décès n'a été rapporté. Le délai médian d'apparition était de 8 jours (min-max : 1-268 jours) et le délai médian de résolution de 12 jours (min-max : 1-355 jours).
- Hallucinations/psychoses : 25,0% (61/244). Parmi ces EI, 5,7% ont été considérés comme graves ; 5,7% ont conduit à un arrêt du traitement et 22,5% ont été considérés comme liés au traitement de l'étude. Aucun décès n'a été rapporté. Le délai médian d'apparition était de 34 jours (min-max : 3-295 jours) et le délai médian de résolution de 15 jours (min-max : 1-224 jours).
- Chutes et blessures associées : 18,0% (44/244), dont les plus fréquents ont été : chutes (16,8%), contusion (3,3%), lacération (2,9%) et traumatisme crânien (2,0%). Parmi ces EI, 0,8% ont été considérés comme graves ; aucun n'a conduit à un arrêt du traitement et 4,1% ont été considérés comme liés au traitement. Aucun décès n'a été rapporté. Le délai médian d'apparition était de 28 jours (min-max : 1-450 jours) et le délai médian de résolution de 1 jour (min-max : 1-335 jours).
- Polyneuropathie : 3,3% (8/244). Parmi ces EI, aucun EIG, aucun arrêt de traitement et aucun décès n'ont été rapportés. Le délai médian d'apparition était de 111 jours (min-max : 2-365 jours) et le délai médian de résolution de 8 jours (min-max : 1-183 jours).
- Perte de poids : 11,1% (27/244). Parmi ces EI, 0,4% ont été considérés comme liés au traitement, et aucun arrêt de traitement, ni décès n'ont été rapportés. Le délai médian d'apparition était de 80 jours (min-max : 1-336 jours) et le délai médian de résolution de 101,5 jours (min-max : 1-366 jours).
- Somnolence : 4,9% (12/244). Parmi ces EI, aucun EIG, aucun arrêt de traitement, ni décès n'ont été rapportés. Le délai médian d'apparition était de 56,5 jours (min-max : 1-347 jours) et le délai médian de résolution de 6 jours (min-max : 1-358 jours).

Un total de 1,2% (3/244) de décès a été rapporté au cours de l'étude (arrêt cardio-respiratoire, hématome sous-dural et AVC). Aucun n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

### 3.3.2 Plan de Gestion de Risques

Le résumé des risques du PGR de SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) (version 2.0 du 14/09/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Événements au site de perfusion (infections au site de perfusion et réactions graves au site de perfusion)
<b>Risques importants potentiels</b>	Sans objet
<b>Informations manquantes</b>	Sans objet

Un questionnaire de suivi des événements liés au site de perfusion a été mis en place (activité de pharmacovigilance de routine), ainsi qu'une étude PASS pour évaluer l'efficacité des mesures additionnelles de minimisation des risques liés au site de perfusion dont le rapport final est attendu pour le début 2028 (activité de pharmacovigilance additionnelle).

### 3.4 Modification du parcours de soins

#### Commodité d'emploi

La présentation de SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) 240 mg/mL + 12 mg/mL est disponible sous forme de solution pour perfusion administrable par voie sous-cutanée de manière continue pendant 24 heures à l'aide d'un système d'administration (comprenant une pompe et un set de perfusion) pouvant être utilisé par le patient lui-même ou avec l'aide d'un aidant.

La présentation de DUODOPA (lévodopa/carbidopa) 20 mg/mL + 5 mg/mL est disponible sous forme de gel en suspension administrable par voie intestinale (duodénum ou partie haute du jéjunum) continue jusqu'à 24 heures à l'aide d'un système d'administration (comprenant une pompe et une sonde à demeure mise en place lors d'une gastrostomie endoscopique percutanée).

Les présentations de APOKINON (apomorphine) 5 mg/mL et DOPACEPTIN (apomorphine) 5 mg/mL sont disponibles sous forme de solution pour perfusion administrable par voie sous-cutanée à l'aide d'une mini-pompe et/ou d'un pousse seringue (pour APOKINON en ampoule administrée à l'aide d'une mini-pompe et/ou d'un pousse seringue, ou en cartouche administrée à l'aide d'une mini-pompe).

### 3.5 Programme d'études

#### → Dans l'indication évaluée

#### Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude M20-339 (NCT05094050)	Étude de phase I, randomisée, évaluant l'absorption de l'association foslévodopa/foscarbidopa administrée à différents sites d'administration sous-cutanés chez des participants adultes atteints de la MP	T2 2023
Etude M20-098 (NCT04750226 )	Etude d'extension des études M15-736 et M20-339 en ouvert pour évaluer la sécurité et la tolérance d'une exposition quotidienne sur 24 heures à l'association foslévodopa/foscarbidopa chez des sujets atteints de la MP à un stade avancé.	T2 2025
Etude M15-737 (NCT04379050)	Etude d'extension de l'étude M15-741 en ouvert pour évaluer la sécurité et la tolérance d'une exposition quotidienne sur 24 heures à l'association foslévodopa/foscarbidopa chez des sujets atteints de la MP à un stade avancé.	T2 2025

#### → Dans d'autres indications

Sans objet.

## 4. Discussion

L'évaluation de SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) repose sur 3 études cliniques réalisées chez des patients adultes atteints de la MP à un stade avancé, avec fluctuations motrices insuffisamment contrôlées par les traitements antiparkinsoniens :

- une étude de phase III de supériorité (étude M15-736)<sup>27,28</sup> comparative *versus* lévodopa/carbidopa en comprimé (forme à libération immédiate), randomisée, en-double aveugle, double-placebo, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'association foslévodopa/foscarbidopa administrée par voie sous-cutanée en perfusion continue sur 24 heures par rapport à l'association lévodopa/carbidopa forme à libération immédiate administrée par voie orale après 12 semaines de traitement,
- une étude de phase III de tolérance (étude M15-741)<sup>29</sup>, non comparative, en ouvert, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et sécurité d'emploi (locale et systémique) de l'association foslévodopa/foscarbidopa administrée par voie sous-cutanée à l'aide d'une perfusion continue sur 24 heures de 52 semaines chez des patients adultes atteints de la MP à un stade avancé, avec fluctuations motrices insuffisamment contrôlées par les traitements antiparkinsoniens.

Au total, SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) a démontré sa supériorité par rapport à l'association lévodopa/carbidopa administrée par voie orale dans une étude randomisée, en double-aveugle, en double-placebo (étude M15-736) menée chez 141 patients adultes atteints de la MP à un stade avancé, avec fluctuations motrices insuffisamment contrôlées par les traitements antiparkinsoniens sur :

- la variation de la durée moyenne quotidienne normalisée en état « on » sans dyskinésie gênante à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement (critère de jugement principal) : 2,72 heures *versus* 0,97 heures, soit une différence moyenne de 1,75 heures ( $p=0,0083$ ) (inférieure à la taille de l'effet prévue pour le calcul de la population cible de 1,86 heures),
- la variation de la durée moyenne normalisée en état « off » à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement (critère de jugement secondaire clé) : -2,75 heures *versus* -0,96 heures, soit une différence moyenne de -1,79 heures ( $p=0,0054$ ),

En revanche, aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre les groupes de traitement sur le second critère de jugement secondaire clé du sous-score M-EDL : -2,65 points *versus* -1,06 points, soit une différence moyenne de -1,58 points sur 52 points ( $p=NS$ ), ce qui a interrompu l'analyse hiérarchique.

Le laboratoire a également fourni une étude de biodisponibilité de phase I (étude M17-220)<sup>30</sup>, en ouvert, monocentrique dont l'objectif principal était de comparer la pharmacocinétique d'une dose unique de lévodopa administrée en perfusion sous-cutanée continue sur 24 heures par rapport à une dose de lévodopa administrée par voie entérale sur 16 heures chez des sujets sains démontrant une exposition équivalente à la lévodopa avec les 2 traitements.

Concernant la tolérance, les événements indésirables observés avec SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) sont similaires à ceux observés avec les spécialités à base de lévodopa/carbidopa (hallucinations, psychoses, dyskinésie, perte de poids, polyneuropathie, somnolence, etc.). En revanche, des EI spécifiques liés au site de perfusion ont été observés (douleurs, œdème, cellulite, abcès, etc.) et certains sont identifiés comme risques importants au PGR (infections et réactions graves).

<sup>27</sup> Soileau MJ, Aldred J, Budur K, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(12):1099-109.

<sup>28</sup> L'étude M15-736 n'a pas été prise en compte lors de l'évaluation de l'AMM décentralisée de SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) ; l'étude étant en cours au moment de l'évaluation.

<sup>29</sup> Aldred J., Freire-Alvarez E., Amelin A.V., et al. Continuous Subcutaneous Foslevodopa/Foscarbidopa in Parkinson's Disease: Safety and Efficacy Results From a 12-Month, Single-Arm, Open-Label, Phase 3 Study. *Neurol Ther.* 2023;12(6):1937-1958.

<sup>30</sup> Rosebraugh M, Stodtmann S, Liu W, Facheris MF. Foslevodopa/foscarbidopa subcutaneous infusion maintains equivalent levodopa exposure to levodopa-carbidopa intestinal gel delivered to the jejunum. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;97:68-72.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- les données d'efficacité robustes *versus* lévodopa/carbidopa administrée par voie orale sont limitées à une durée de 12 semaines en double-aveugle,
- l'absence de données comparatives par rapport aux traitements de deuxième intention disponibles dans la MP,
- une proportion plus élevée de patients utilisant un agoniste dopaminergique dans le groupe foslévodopa/foscarbidopa (56,8%) que dans le groupe placebo (46,3%), pouvant induire un biais de confusion *versus* lévodopa/carbidopa par voie orale,
- au cours de la phase d'optimisation de l'étude *versus* lévodopa/carbidopa par voie orale, une optimisation du débit de perfusion jusqu'à 29 jours après la randomisation était possible uniquement dans le groupe foslévodopa/foscarbidopa,
- la fréquence des arrêts au cours des études, variant de 35,1% à 43,9%,
- les effets indésirables spécifiques au site de perfusion, identifiés comme risques importants au PGR pour certains (infections et réactions au site de perfusion),
- les données de tolérance à long terme limitées à un an,

**Compte-tenu des données d'efficacité issue d'une étude de supériorité *versus* l'association orale lévodopa/carbidopa et des données de tolérance disponibles, il n'est pas attendu un impact supplémentaire sur la morbidité.**

**L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré, faute de données robustes.**

**L'impact sur l'organisation des soins n'a pas été démontré.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) constitue une option médicamenteuse dans le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévères et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

Comme pour les spécialités DUODOPA (lévodopa/carbidopa) et LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone), le traitement par SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) 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.

Conformément au RCP, les patients sélectionnés pour le traitement par SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) doivent être capables de comprendre et d'utiliser le système d'administration eux-mêmes ou avec l'aide d'un aidant. Les patients doivent être formés à l'utilisation correcte de SCYOVA

(foslévodopa/foscarbidopa) et du système d'administration avant l'instauration du traitement par SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) et par la suite, si nécessaire.

Les flacons sont à usage unique et la solution ne doit pas être diluée.

A noter qu'avant de débiter le traitement et périodiquement par la suite, les patients doivent être évalués à la recherche d'antécédents ou de signes d'une polyneuropathie et de facteurs de risque connus.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

## 5.3 Service Médical Rendu

- La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative avec atteinte multisystémique 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 SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) est un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'une option médicamenteuse dans le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévères et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie chez les patients à un stade avancé et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- d'une réponse partielle au besoin identifié en raison :
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité au regard des alternatives disponibles, compte tenu de la supériorité démontrée en termes d'efficacité uniquement *versus* lévodopa/carbidopa administrée par voie orale et de l'absence de comparaison aux traitements de deuxième intention disponibles,
  - de l'absence d'impact supplémentaire en termes de qualité de vie, faute de données robustes,
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins, bien qu'attendu en raison de son administration par voie sous-cutanée continue par rapport à la spécialité de référence DUODOPA (lévodopa/carbidopa) qui s'administre par voie intestinale continue, et qui nécessite un geste chirurgical (gastrostomie endoscopique percutanée) pour la mise en place d'une sonde à demeure,
  - de l'absence d'impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie,

SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) 240 mg/mL + 12 mg/mL, solution pour perfusion 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 SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) 240 mg/mL + 12 mg/mL, solution pour perfusion est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) 240 mg/mL + 12 mg/mL, solution pour perfusion sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65%

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité uniquement *versus* lévodopa/carbidopa par voie orale après 12 semaines de traitement sur :
  - la variation de la durée moyenne quotidienne normalisée en état « on » sans dyskinésie gênante (critère de jugement principal) : 2,72 heures *versus* 0,97 heures, soit une différence moyenne de 1,75 heures ( $p=0,0083$ ),
  - la variation de la durée moyenne normalisée en état « off » (critère de jugement secondaire clé) : -2,75 heures *versus* -0,96 heures, soit une différence moyenne de -1,79 heures ( $p=0,0054$ ),
- de l'absence de comparaison *versus* les traitements de deuxième intention de la maladie de Parkinson disponibles, notamment l'apomorphine en perfusion sous-cutanée continue, bien que celle-ci était possible,
- de l'absence de démonstration sur la qualité de vie, faute de données robustes,
- du profil de tolérance de la foslévodopa/foscarbidopa marqué par des événements indésirables spécifiques de type cutanés,

la Commission considère que SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) 240 mg/mL + 12 mg/mL, solution pour perfusion n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévères et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

## 5.5 Population cible

La population cible de SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) est représentée par l'ensemble des patients atteints de la MP à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévères et répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

En 2020, environ 175 000 personnes étaient traitées pour une MP en France, soit une prévalence de 2,63 pour 1 000 habitants<sup>31</sup>.

Selon l'étude épidémiologique DUOCIBLE<sup>32</sup> de 2015 et par extrapolation à la population française, 5% des patients porteurs d'une MP sont à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperdyskinésie ou dyskinésie sévères répondant à la lévodopa, et en réponse insuffisante aux associations disponibles d'antiparkinsoniens. Et parmi eux, 27% ne sont pas éligibles, intolérants ou présentent une contre-indication à ces traitements ou sont en échec à un traitement par apomorphine ou SCP.

On estime donc le nombre de patients éligibles à SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) à 2 365 patients.

A noter que la spécialité SCYOVA (foslévodopa/foscarbidopa) ne dispose pas des mêmes contraintes liées au dispositif décrites dans le RCP de la spécialité DUODOPA (lévodopa/carbidopa) ayant un impact sur son utilisation par les praticiens et l'acceptabilité par le patient<sup>33</sup>.

**La population cible est estimée à environ 2 365 patients.**

## 5.6 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

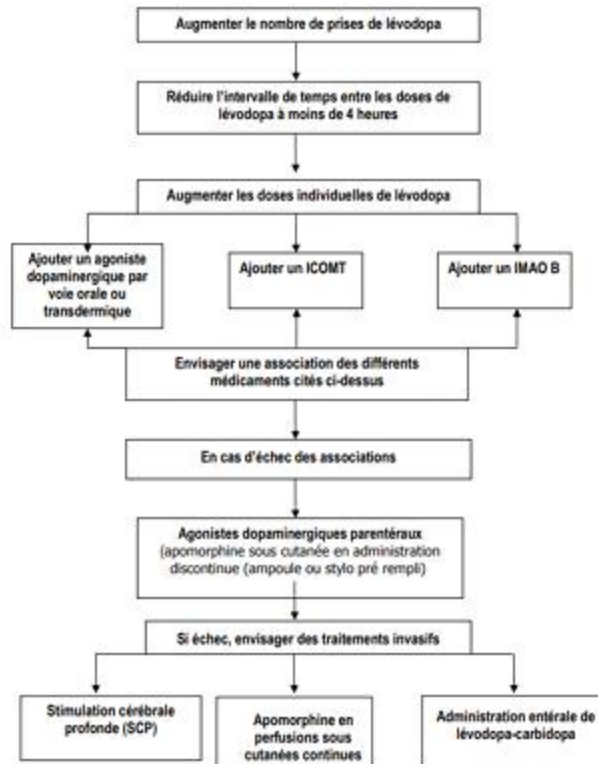
<sup>31</sup> Santé Publique France. Maladie de Parkinson.

<sup>32</sup> Defebvre L., Ringa V., Lafuma A., et al. Une étude épidémiologique estimant la proportion de patients sous traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé dans la région Nord-Pas-de-Calais : l'étude française DUOCIBLE. Rev Neurol. 2015 ; 171:A7.

<sup>33</sup> Avis de la Commission de la Transparence de DUODOPA (lévodopa/carbidopa) du 23/10/2019. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17749\\_DUODOPA\\_PIS\\_REEV\\_POP\\_CIBLE\\_Avis2\\_CT17749.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17749_DUODOPA_PIS_REEV_POP_CIBLE_Avis2_CT17749.pdf) (consulté en ligne le 22/12/2023).

## 6. Annexes

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)



SCYOVA 240 mg/mL + 12 mg/mL, 10 janvier 2024  
Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)