

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

apomorphine (chlorhydrate)

KYNMOBI 10 mg, 15 mg,
20 mg, 25 mg, 30 mg et
pack d'initiation de
traitement,

film sublingual

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 31 janvier 2024

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

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le « traitement intermittent des épisodes « OFF » chez les patients adultes atteints de la maladie de Parkinson (MP) insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale »

Place dans la stratégie thérapeutique	KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) représente une option thérapeutique dans le traitement intermittent des épisodes <i>OFF</i> chez les patients adultes atteints de la maladie de Parkinson (MP) insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès par rapport à la spécialité de référence APOKINON (chlorhydrate d'apomorphine) 30 mg/3 mL, solution injectable en stylo prérempli. Compte-tenu : – de la démonstration de la supériorité de l'apomorphine SL par rapport au placebo sur la variation du sous-score du questionnaire MDS-UPDRS partie III 30 minutes après l'administration à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport

	à la pré-administration (critère de jugement principal) : -11,1 points <i>versus</i> -3,5 points, Δ : -7,6 points (IC_{95%} [-11,5 ; -3,7] ; p=0,0002), – de l'absence de démonstration de la supériorité de l'apomorphine SL par rapport à l'apomorphine SC (spécialité de référence) sur la variation du sous-score du questionnaire MDS-UPDRS partie III 90 minutes après l'administration à la fin de chaque séquence de 4 semaines par rapport à la pré-administration (critère de jugement principal) : -13,5 points <i>versus</i> -13,8 points, Δ : 0,3 points (IC_{95%} [-3,16 ; 3,62] ; p=NS), ne permettant pas de conclure à une équivalence entre les 2 traitements, – de l'absence de démonstration sur la qualité de vie, faute de données robustes, – du profil de tolérance de l'apomorphine SL marqué par des événements indésirables spécifiques de type oropharyngé, la Commission considère que KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, film sublingual et pack d'initiation de traitement n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence APOKINON (chlorhydrate d'apomorphine) 30 mg/3 mL, solution injectable en stylo prérempli.
Population cible	Au total, la population cible de KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) serait de 8 750 patients. En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir le traitement sera vraisemblablement plus restreint. Cependant, nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant d'estimer précisément la population cible.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
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
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude de phase III en ouvert <i>versus</i> apomorphine SC de 8 semaines (étude CTH-302)	8
3.2.2 Etude de phase III en double-aveugle <i>versus</i> placebo de 12 semaines (étude CTH-300)	12
3.3 Profil de tolérance	15
3.4 Modification du parcours de soins	17
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	19
5.3 Service Médical Rendu	19
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.5 Population cible	20
5.6 Autres recommandations de la Commission	21
6. Annexes	22

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 – Janvier 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	Cette spécialité est un hybride de la spécialité de référence APOKINON (chlorhydrate d'apomorphine) 30 mg/3 mL, solution injectable en stylo pré-rempli. Contrairement à la spécialité APOKINON (chlorhydrate d'apomorphine) disponible à la dose de 30 mg/3 mL conditionnée sous forme de solution injectable en stylo prérempli administrable par voie sous-cutanée discontinue (injection intermittente de bolus) jusqu'à 12 injections par jour (dose totale maximale quotidienne : 100 mg), la spécialité KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) est conditionnée sous forme de film sublingual aux doses de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg et 30 mg, administrable par voie sublinguale jusqu'à 5 épisodes <i>OFF</i> par jour (dose totale maximale quotidienne : 150 mg). Pour rappel, dans son avis du 11 janvier 2017¹, la Commission a considéré que le SMR de la spécialité de référence APOKINON (chlorhydrate d'apomorphine) 30 mg/3 mL, solution injectable en stylo prérempli, restait important. A noter qu'un pack d'initiation de traitement de KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) contenant l'ensemble des dosages disponibles est commercialisé.
DCI (code ATC) Présentations concernées	apomorphine (N04BC07) KYNMOBI 10 mg, film sublingual – 30 films sublinguaux en sachet (PET/PEBD/Aluminium). (CIP : 34009 302 644 1 6) KYNMOBI 15 mg, film sublingual – 30 films sublinguaux en sachet (PET/PEBD/Aluminium). (CIP : 34009 302 644 2 3) KYNMOBI 20 mg, film sublingual – 30 films sublinguaux en sachet (PET/PEBD/Aluminium). (CIP : 34009 302 644 3 0) KYNMOBI 25 mg, film sublingual – 30 films sublinguaux en sachet (PET/PEBD/Aluminium). (CIP : 34009 302 644 4 7) KYNMOBI 30 mg, film sublingual – 30 films sublinguaux en sachet (PET/PEBD/Aluminium). (CIP : 34009 302 644 5 4) KYNMOBI 10 mg + 15 mg + 20 mg + 25 mg + 30 mg, film sublingual. Pack d'initiation de traitement – Pack d'initiation de traitement de 10 (2 x 5 dosages) films sublinguaux en sachet (CIP : 34009 302 644 6 1)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Laboratoire PHARMABLUE (Exploitant)

¹ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité APOKINON (apomorphine). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15624_APOKINON_PIS_RI_Avis2_CT15624.pdf (consulté en ligne le 16/10/2023).

	Laboratoire BIAL (Titulaire)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) est indiqué dans le traitement intermittent des épisodes <i>OFF</i> chez les patients adultes atteints de la maladie de Parkinson (MP) insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale ».
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure décentralisée) : 22/11/2022 Spécificités (Plan de Gestion de Risques) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agoniste dopaminergique.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : une prise en charge est en cours ou prévue dans l'indication AMM au Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne et Italie. – Pour les Etats-Unis : AMM octroyée dans l'indication suivante : « <i>KYNMOBI (apomorphine) sublingual film is a prescription medicine used to treat short-term (acute), intermittent "off" episodes in people with Parkinson's disease (PD)</i> ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 20 décembre 2023. • Date d'adoption : 10 janvier 2024. • Date d'audition du laboratoire : 31 janvier 2024. Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

La maladie de Parkinson (MP) 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)². En 2015, environ 166 000 personnes étaient traitées pour une maladie de Parkinson en France soit 2,5 patients pour 1 000 habitants³. La fréquence augmente progressivement avec l'âge jusqu'à 80 ans et plus de la moitié des patients ont plus de 75 ans³. 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 :

² Haute Autorité de Santé (HAS). Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson – Septembre 2016.

³ Moisan F, Kab S, Moutengou E, et al. Fréquence de la maladie de Parkinson en France. Données nationales et régionales 2010-2015. Saint-Maurice : Santé publique France, 2018. 69 p.

- 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 (ou 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 nycthémère. 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 traitement⁴.

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 ; un dosage régulier des transaminases est nécessaire).

A noter que la Commission a évalué en 2019 la spécialité ONGENTYS (opicapone)⁵, appartenant à la classe des ICOMT, indiqué en association aux préparations à base de lévodopa/inhibiteurs de la DOPA décarboxylase (IDDC) comme traitement chez les patients adultes souffrant de la maladie et présentant des fluctuations motrices de fin de dose, non stabilisés sous association lévodopa/IDDC. A la date du présent avis, cette spécialité n'est pas disponible,

 - les IMAO B.
- Puis en seconde intention :

⁴ Bastide MF, Bézard E. L-dopa induced dyskinesia in Parkinson's disease. Bull Acad Natl Med. 2015;199:201-12.

⁵ 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 (consulté en ligne le 04/01/2022).

- 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.

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
Agoniste dopaminergique par voie sous-cutanée discontinuée				
APOKINON 30 mg/3 mL, solution injectable en stylo prérempli (chlorhydrate d'apomorphine) Aguettant	Traitement des fluctuations motrices (phénomène <i>on-off</i>) 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 10 mg/mL, solution injectable en cartouche (chlorhydrate d'apomorphine hémihydraté) Ever Neuro Pharma GMBH	Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson : traitement des fluctuations motrices invalidantes (phénomène ' <i>on-off</i> ' persistant malgré un traitement avec des doses adaptées d'un traitement antiparkinsonien par voie orale.	25/10/2017 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base d'apomorphine injectable (APOKINON) déjà inscrites et indiquées dans le traitement des fluctuations motrices invalidantes (phénomène ' <i>on-off</i> ') persistant malgré un traitement avec des doses adaptées d'un traitement antiparkinsonien par voie orale chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives ayant une meilleure efficacité et dont les effets indésirables sont moindres, et permettant une amélioration de la qualité de vie des patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) repose sur 3 études cliniques de phase III chez des patients adultes avec une MP présentant des fluctuations motrices (épisodes *OFF*) et répondant à la L-dopa :

- une étude de phase III (étude CTH-302⁶) comparative *versus* apomorphine sous-cutanée (SC, spécialité de référence), multicentrique, randomisée, en ouvert, en « *cross-over* », avec un évaluateur en aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'apomorphine SL par rapport à l'apomorphine SC en termes d'amélioration de la fonction motrice après 4 semaines de traitement,
- une étude de phase III (étude CTH-300⁷) comparative *versus* placebo, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'apomorphine SL par rapport au placebo en termes d'amélioration de la fonction motrice après 12 semaines de traitement,
- une étude d'extension (étude CTH-301, non publiée) des études CTH-201 et CTH-203 (non présentées dans le présent avis) et des études CTH-300 et CTH-302 (présentées ci-après dans le présent avis) en ouvert dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi à long terme (1 an) de l'apomorphine SL, chez des patients naïfs de traitement ou ayant participé à des études évaluant l'apomorphine SL.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude de phase III en ouvert *versus* apomorphine SC de 8 semaines (étude CTH-302^{8,9})

Il s'agit d'une étude de phase III comparative *versus* apomorphine sous-cutanée (SC), multicentrique, randomisée, en ouvert, en *cross-over*, avec évaluateurs en aveugle, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'apomorphine sublinguale (SL) par rapport à l'apomorphine sous-cutanée (SC) en

⁶ Stocchi F., Rascol O., Poewe W., et al. Apomorphine Sublingual Film Compared with Subcutaneous Apomorphine for OFF Episodes in Parkinson's Disease: An Open-Label, Randomized, Crossover Study. J Parkinsons Dis. 2023.

⁷ Olanow CW, Factor SA, Espay AJ, et al. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Neurol. 2020;19(2):135-144.

⁸ L'étude de phase III CTH-302 n'a pas été prise en compte lors de l'évaluation de l'AMM décentralisée de KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) ; l'étude étant en cours au moment de l'évaluation.

⁹ Stocchi F., Rascol O., Poewe W., et al. Apomorphine Sublingual Film Compared with Subcutaneous Apomorphine for OFF Episodes in Parkinson's Disease: An Open-Label, Randomized, Crossover Study. J Parkinsons Dis. 2023.

termes d'amélioration de la fonction motrice chez des patients adultes atteints de la MP avec des fluctuations motrices (épisodes *OFF*) et répondant à la L-dopa après 4 semaines de traitement.

L'étude comprenait 2 parties (parties A et B) :

- Partie A : phase de titration randomisée, en ouvert, en *cross-over* en 2 séquences (séquences 1 et 2) : apomorphine SL puis apomorphine SC (séquence 1) ou apomorphine SC puis apomorphine SL (séquence 2), avec une période de *wash-out* de 3 à 7 jours entre chaque séquence, jusqu'à l'obtention d'une réponse « ON » complète¹⁰ évaluée par l'investigateur et le patient,
- Partie B : à l'issue d'une période de *wash-out* de 3 à 7 jours, phase d'entretien en ouvert, randomisée, en *cross-over* en 2 séquences (séquences 3 et 4) de 4 semaines chacune : apomorphine SL puis apomorphine SC (séquence 3), ou apomorphine SC puis apomorphine SL (séquence 4).

L'étude a débuté le 19/12/2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 17/05/2022.

Traitements reçus

Au cours de la phase de titration (partie A), les patients recevaient séquentiellement apomorphine SL puis apomorphine SC (séquence 1), ou apomorphine SC puis apomorphine SL (séquence 2) :

- apomorphine SL : dose de 10 à 30 mg de chlorhydrate d'apomorphine administrée par voie sublinguale. La titration était effectuée par palier de 5 mg d'apomorphine SL selon la tolérance et l'efficacité, définie par une réponse « ON » complète évaluée par l'investigateur et le patient,
- apomorphine SC (APOKYN) : dose de 2 à 6 mg de chlorhydrate d'apomorphine administrée par voie sous-cutanée. La titration était effectuée par palier de 1 mg d'apomorphine SC selon la tolérance et l'efficacité, définie par une réponse « ON » complète évaluée par l'investigateur et le patient. Les patients naïfs de traitement débutaient à la dose de 2 mg d'apomorphine SC et les patients précédemment traités par apomorphine SC étaient maintenus à une dose efficace.

Au cours de la phase d'entretien (partie B), les patients étaient randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir par séquence de 4 semaines et jusqu'à 5 épisodes *OFF* par jour (soit jusqu'à 5 fois par jour) :

- Groupe apomorphine SL/apomorphine SC (séquence 3) : chlorhydrate d'apomorphine SL à la dose de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg ou 30 mg par voie sublinguale, selon la dose efficace obtenue lors de la phase de titration, suivie d'apomorphine SC à la dose de 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg ou 6 mg, selon la dose efficace obtenue lors de la phase de titration.
- Groupe apomorphine SC/apomorphine SL (séquence 4) : idem.

Les traitements concomitants suivants étaient autorisés : dompéridone (10 mg deux fois par jour, maximum 7 jours consécutifs) pour les nausées associées à l'administration d'apomorphine SL ou SC, L-dopa à doses stables au cours des 4 semaines précédant la visite de sélection, avec ou sans autres traitements adjuvants de la MP, ainsi que benzodiazépines, opiacés et oxycodone à doses stables au cours des 4 semaines précédant la visite de sélection.

¹⁰ Une réponse « ON » complète (observée 30 minutes après l'administration) :

- évaluée par l'investigateur, correspond à une période durant laquelle le traitement apporte un bénéfice en termes de mobilité, de raideur et de lenteur, selon l'investigateur, avec une fonction motrice adéquate du patient lui permettant d'effectuer ses activités quotidiennes normalement,

- évaluée par le patient, correspond à une période durant laquelle le traitement apporte un bénéfice en termes de mobilité, de raideur et de lenteur, selon le patient, et durant laquelle le patient a l'impression de pouvoir effectuer des activités quotidiennes normales et pour laquelle la réponse est comparable ou supérieure à la réponse normale avec des traitements antérieurs de la MP.

Critères de jugement (partie B uniquement)

Le critère de jugement principal, évalué par un évaluateur en aveugle, était la variation moyenne du score du questionnaire *Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) partie III¹¹ 90 minutes après l'administration à la fin de chaque séquence de 4 semaines par rapport à la pré-administration, dans la population mITT de la partie B¹².

Les critères de jugement secondaires clés testés selon une approche séquentielle fixe étaient les suivants, dans la population mITT de la partie B (dans l'ordre hiérarchique) :

1. Durabilité de l'effet du traitement selon l'investigateur, évaluée par un évaluateur en aveugle, à partir d'un épisode « ON » complet observé par l'investigateur 30 et 90 minutes après l'administration, à la fin de chaque séquence de la phase d'entretien de 4 semaines,
2. Préférence du patient pour la forme SL, évaluée à l'aide du questionnaire *Treatment Preference Questionnaire*¹³ (TPQ) (question 9a ou 9b),
3. Durabilité de l'effet du traitement selon le patient, à partir d'un épisode « ON » complet observé par le patient, 30 et 90 minutes après l'administration, à la fin de chaque séquence de la phase d'entretien de 4 semaines,
4. Questionnaire *Patient Global Impression of Change*¹⁴ (PGI-C) à la fin de chaque séquence de 4 semaines de la phase d'entretien.

Le calcul de la taille de l'échantillon était basé sur le critère de jugement principal de l'étude. En supposant un taux d'arrêt de 25% dans la partie A, avec un total de 106 patients randomisés dans la partie A, 80 patients devaient être randomisés dans la partie B. En supposant un taux d'arrêt de 30% dans la partie B, environ 55 patients devaient compléter la partie B. Avec 55 patients, l'étude a une puissance de 90% pour détecter une différence moyenne entre les deux traitements de 5,5 points pour la variation du sous-score MDS-UPDRS partie III, en supposant un écart-type de 12 points pour les différences de période dans la partie B.

Population de l'étude

Pour être inclus, les patients devaient être âgés de ≥ 18 ans, avec un diagnostic clinique de MP idiopathique (selon les critères du *UK Brain Bank Criteria*, excepté le critère « plus d'un parent affecté »), avoir une réponse cliniquement significative à la L-dopa et une réponse adéquate à la L-dopa lors de la sélection sur le questionnaire MDS-UPDRS partie III à l'état « ON » par rapport au MDS-UPDRS partie III à l'état OFF et sur l'échelle de Hoehn et Yahr, recevoir des doses stables des associations L-dopa/carbidopa et/ou L-dopa/bensérazide et/ou L-dopa/carbidopa/entacapone (à libération immédiate ou contrôlée) au moins 4 fois par jour ou de la spécialité RYTARYA¹⁵ (association L-dopa/carbidopa) 3 fois par jour pendant au moins 4 semaines avant la visite de sélection, avoir expérimenté au moins un épisode OFF par jour bien défini et une durée totale OFF ≥ 2 heures pendant la journée (selon le patient et le clinicien), avoir des épisodes OFF matinaux prévisibles, être au stade

¹¹ Le questionnaire MDS-UPDRS est un questionnaire administré par le clinicien évaluant les symptômes et la sévérité de la MP. Il est composé de 4 parties. La partie III intitulée « *Motor Examination* » évalue les signes moteurs de la MP à l'aide de 33 items scorés chacun de 0 (normal) à 4 (sévère). Le sous-score total MDS-UPDRS partie III varie de 0 (normal) à 132 (très sévère) points.

¹² La population mITT de la partie B correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude au cours de la partie B.

¹³ Le questionnaire *Treatment Preference Questionnaire* (TPQ) est un questionnaire non spécifique permettant d'évaluer les préférences du patient pour un traitement. La question 9a est scorée sur 5 points et la question 9b est scorée à partir d'une échelle visuelle analogique.

¹⁴ Le questionnaire *Patient Global Impression of Change* (PGI-C) est un auto-questionnaire évaluant le changement du statut clinique des patients à l'aide d'un item scoré de 1 (très net changement) à 7 (très nette dégradation).

¹⁵ Non commercialisée en France.

III ou moins sur l'échelle modifiée de Hoehn et Yahr à l'état ON, et avoir un score *Mini-Mental State Examination* (MMSE)¹⁶ > 25.

Un total de 143 patients a été inclus dans l'étude, 113 patients ont été randomisés dans la phase de titration et parmi eux, 74 patients ont été randomisés dans la phase d'entretien. Au total, 79/113 (69,9%) patients ont terminé la phase de titration et parmi eux, 60/74 (81,1%) ont terminé la phase d'entretien. A noter qu'un total de 4,4% (5/113) des patients ayant terminé la phase de titration n'a de plus pas été randomisé dans la phase d'entretien (4 patients pour manque d'efficacité et 1 patient pour déviation au protocole). Parmi les 30,1% (34/113) de patients ayant interrompu la phase de titration, 15,9% (18/113) ont rapporté un manque d'efficacité et 8,0% (9/113) un événement indésirable (EI). Parmi les 18,1% (14/74) des patients ayant interrompu la phase d'entretien, 10,8% (8/74) se sont retirés de l'étude et 8,1% (6/74) ont rapporté un EI.

Un total de 74/113 (65,5%) patients a été randomisé dans la phase d'entretien, dont 37 patients dans chaque séquence. La population mITT de la partie B était constituée sur les 2 séquences pour le groupe apomorphine SL/apomorphine SC de respectivement 37 et 33 patients, et pour le groupe apomorphine SC/apomorphine SL de respectivement 37 et 34 patients. Parmi les patients randomisés, 60/74 (81,1%) ont terminé la phase d'entretien. Les motifs d'arrêt de la phase d'entretien le plus fréquents ont été : retrait du sujet (10,8%) et EI (8,1%).

Les caractéristiques démographiques des patients de la phase d'entretien ont été similaires entre les séquences de traitement, à l'exception du genre : il y a eu plus de femmes dans le groupe apomorphine SL/apomorphine SC que dans le groupe apomorphine SC/apomorphine SL (32,4% *versus* 21,6%), et le délai depuis le début des fluctuations motrices : les fluctuations ont été plus précoces dans le groupe apomorphine SL/apomorphine SC que dans le groupe apomorphine SC/apomorphine SL (médiane : 4,0 ans *versus* 2,0 ans).

L'âge médian des patients de la phase d'entretien était de 64,3 ans (min-max : 44-79 ans) et la majorité (73,0%) des patients était des hommes. Le délai médian depuis le diagnostic de MP était de 9,0 ans (min-max : 2-23 ans) et le délai médian depuis le début des fluctuations motrices de 3,0 ans (min-max : 0,5-13,0 ans). Le nombre moyen (ET) d'épisodes OFF par jour était de 4,1 (1,3) épisodes, d'une durée moyenne (ET) de 60,2 (26,5) minutes. Concernant le type d'épisodes OFF, 95,9% (71/74) des patients ont rapporté une akinésie de fin de dose, 94,6% (70/74) une akinésie matinale, 62,2% (46/74) un épisode ON retardé et 31,1% (23/74) un épisode OFF soudain. Un total de 54,1% (40/74) des patients avait des tremblements au repos.

La dose moyenne (ET) de L-dopa reçue était de 722 (374) mg. La majorité des patients était au stade 2 sur l'échelle modifiée de Hoehn et Yahr à l'état « ON » (44,6%) et avait un score MMSE égal à 30 (48,6%).

Les traitements antérieurs de la MP reçu par les patients n'étaient pas précisés.

La totalité (100,0%) des patients a reçu au moins un traitement concomitant de la MP au cours de la phase d'entretien. Les traitements concomitants les plus fréquemment reçus étaient : DOPA et dérivés de la DOPA (100,0%), dont lévodopa/carbidopa (63,5%), lévodopa/bensérazide (37,9%), lévodopa/carbidopa/entacapone (23,0%), mélévodopa/carbidopa (2,7%) et mélévodopa (1,4%) ; agonistes dopaminergiques (85,1%), dont ropinirole (28,4%), rotigotine (25,7%), pramipexole (23,0%) et piribédil (9,5%) ; IMAO-B (48,6%), dont safinamide (24,4%) et rasagiline (24,3%), autres agents dopaminergiques (24,3%), dont opicapone (23,0%) et entacapone (1,4%) et, amantadine (20,3%).

¹⁶ Le questionnaire *Mini-Mental State Examination* (MMSE) est un questionnaire administré par le clinicien évaluant les troubles cognitifs. Il est scoré de 0 à 30, avec des niveaux d'atteintes classifiés comme nul (score MMSE : 24 à 30), léger (score MMSE : 23 à 18) et sévère (score MMSE : 17 à 0).

Un total de 47,3% (35/74) des patients a reçu un traitement à base de dompéridone, dont 43,7% (31/71) dans le groupe apomorphine SL et 42,9% (30/70) dans le groupe apomorphine SC.

La durée médiane d'exposition au traitement lors de la phase d'entretien a été de 29,0 jours dans les 2 groupes (min-max : 1-213 jours). Les patients du groupe apomorphine SL recevaient en moyenne (ET) 1,7 (0,9) doses quotidiennes, à la dose totale moyenne (ET) de 37,8 (26,4) mg, et les patients du groupe apomorphine SC 1,5 (0,9) doses quotidiennes, à la dose totale moyenne (ET) de 5,1 (3,8) mg.

Résultats du critère de jugement principal

A la pré-administration, le sous-score MDS-UPDRS partie III moyen (ET) était de -13,2 (1,4) points dans le groupe apomorphine SL et de -13,4 (1,4) points dans le groupe apomorphine SC.

La supériorité de l'apomorphine SL n'a pas été démontrée par rapport à l'apomorphine SC sur la variation moyenne du sous-score du questionnaire MDS-UPDRS partie III 90 minutes après l'administration à la fin de chaque séquence de 4 semaines par rapport à la pré-administration : variation moyenne des moindres carrés (ES) : -13,5 (1,5) versus -13,8 (1,5) points, soit une différence moyenne de 0,3 (1,7) points (IC95% [-3,16 ; 3,62] ; p=NS) (inférieure à la taille de l'effet prévue de 5,5 points), interrompant la séquence hiérarchique.

3.2.2 Etude de phase III en double-aveugle versus placebo de 12 semaines (étude CTH-300¹⁷)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative *versus* placebo, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'apomorphine sublinguale (SL) par rapport au placebo en termes d'amélioration de la fonction motrice chez des patients adultes atteints de la MP répondant à la L-dopa et présentant des fluctuations motrices (épisodes *OFF*), après 12 semaines de traitement.

L'étude incluait une phase de titration en ouvert jusqu'à 21 jours, suivie d'une phase d'entretien randomisée en double-aveugle de 12 semaines ; les 2 phases étaient espacées d'une durée allant de 7 à 30 jours.

L'étude a débuté le 18/06/2015 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 07/03/2018.

Traitements reçus

Au cours de la phase de titration, les patients recevaient de l'apomorphine SL à la dose de 10 à 35 mg (**posologie hors AMM**) par prise, sous forme de film sublingual administré par voie sublinguale. La titration débutait à la dose de 10 mg d'apomorphine SL et selon l'efficacité, définie par une réponse « ON » complète¹⁸, une augmentation de dose par palier de 5 mg d'apomorphine SL était réalisée jusqu'à la dose optimale.

¹⁷ Olanow CW, Factor SA, Espay AJ, et al. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Neurol.* 2020;19(2):135-144.

¹⁸ Une réponse « ON » complète :

- évaluée par l'investigateur, correspondait à une période durant laquelle le traitement apportait un bénéfice en termes de mobilité, de raideur et de lenteur selon l'investigateur, avec une fonction motrice adéquate du patient lui permettant d'effectuer ses activités quotidiennes normalement,
- évaluée par le patient, correspondait à une période durant laquelle le traitement apportait un bénéfice en termes de mobilité, de raideur et de lenteur selon le patient, et durant laquelle le patient avait l'impression de pouvoir effectuer des activités quotidiennes normales, et pour laquelle la réponse est comparable ou supérieure à la réponse normale avec des traitements de la MP.

Au cours de la phase d'entretien, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir par voie sublinguale et jusqu'à 5 épisodes *OFF* par jour pendant 12 semaines :

- Groupe apomorphine SL (N=54 patients) : apomorphine SL à la dose de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg ou 35 mg (**posologie hors AMM**), selon la dose efficace obtenue lors de la phase de titration.
Une réduction de la dose d'apomorphine SL (par palier de 5 mg) était possible, selon la tolérance. Aucune augmentation de dose n'était possible.
- Groupe placebo (N=55 patients) : placebo SL.

Les traitements concomitants suivants étaient autorisés : dompéridone (10 mg deux fois par jour) pour les nausées associées à l'administration d'apomorphine SC ou SL, L-dopa à doses stables au cours des 4 semaines précédant la visite de sélection, avec ou sans autre(s) traitement(s) adjuvant(s) de la MP, et IMAO-B à doses stables au cours des 8 semaines précédant la visite de sélection.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du sous-score du questionnaire MDS-UPDRS partie III 30 minutes après l'administration à la 12^{ème} semaine de la phase d'entretien par rapport à la pré-administration, dans la population mITT¹⁹.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés testés selon une approche hiérarchique étaient les suivants, dans la population mITT (dans l'ordre hiérarchique) :

1. Proportion de patients avec une réponse « ON » complète évaluée par le patient, au cours des 30 minutes suivant l'administration lors de la 12^{ème} semaine de la phase d'entretien,
2. Proportion de patients avec une réponse « ON » complète d'une durée ≥ 30 minutes évaluée par le patient, au cours des 30 minutes suivant l'administration lors de la 12^{ème} semaine de la phase d'entretien,
3. Proportion de patients ayant une amélioration du score *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I)²⁰ après l'administration à la 12^{ème} semaine de la phase d'entretien,
4. Proportion de patients ayant une amélioration du score *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I) après l'administration à la 12^{ème} semaine de la phase d'entretien,
5. Variation moyenne du sous-score du questionnaire MDS-UPDRS partie II²¹ à la 12^{ème} semaine de la phase d'entretien par rapport à l'inclusion,
6. Proportion de cas pour lesquels une réponse « ON » complète a été obtenue au cours des 30 minutes après une auto-administration au cours des 2 jours précédant la visite de la 12^{ème} semaine de la phase d'entretien, évaluée à partir du journal patient,
7. Variation moyenne du score total du questionnaire *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-39)²² à la 12^{ème} semaine de la phase d'entretien par rapport à l'inclusion,
8. Variation moyenne du sous-score MDS-UPDRS partie II quinze minutes après l'administration à la 12^{ème} semaine de la phase d'entretien par rapport à la pré-administration,

¹⁹ La population mITT correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude.

²⁰ Le questionnaire *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I) est un auto-questionnaire évaluant l'amélioration du statut clinique des patients à l'aide d'un item scoré de 1 (très nette amélioration) à 7 (très nette dégradation).

²¹ Le questionnaire MDS-UPDRS est un questionnaire administré par le clinicien évaluant les symptômes et la sévérité de la MP. Il est composé de 4 parties. La partie II intitulée « *Motor Aspects of Experiences of Daily Living* » (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.

²² Le questionnaire *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-39) est un auto-questionnaire spécifique évaluant la qualité de vie des patients avec une MP. Il est constitué de 39 items scorés chacun de 0 (jamais) à 5 (toujours). Le score total varie de 0 (jamais) à 100 (toujours).

9. Délai entre l'administration du traitement et le début de l'effet du traitement à la 12^{ème} semaine de la phase d'entretien.

Population de l'étude

Pour être inclus, les patients devaient être âgés de ≥ 18 ans, avec un diagnostic clinique de MP idiopathique (selon les critères du *UK Brain Bank Criteria*), avoir une réponse cliniquement significative à la L-dopa, avec des épisodes *OFF* matinaux bien définis, recevoir des doses stables de l'association L-dopa/carbidopa (à libération immédiate ou contrôlée) au moins 4 fois par jour ou de la spécialité RYTARYA²³ (association L-dopa/carbidopa) 3 fois par jour pendant au moins 4 semaines avant la visite de sélection, avoir expérimenté au moins un épisode *OFF* par jour bien défini et une durée totale *OFF* ≥ 2 heures pendant la journée (selon le patient), être au stade ≤ 3 sur l'échelle modifiée de Hoehn et Yahr à l'état « ON », et avoir un score MMSE > 25 .

Un total de 214 patients a été inclus dans l'étude, 141 patients sont entrés dans la phase de titration et 109 patients ont été randomisés dans la phase d'entretien, ces derniers constituant la population mITT. Parmi les patients randomisés, 54 patients ont été inclus dans le groupe apomorphine SL et 55 patients dans le groupe placebo. Un total de 22,7% (32/214) des patients a prématurément arrêté la phase de titration, dont 8,5% (12/214) pour EI et 7,8% (11/214) pour manque d'efficacité. Un total de 26,6% (29/109) des patients a arrêté la phase d'entretien, majoritairement pour EI (18,3%).

Les principales caractéristiques des patients de la phase d'entretien ont été comparables entre les 2 groupes, à l'exception :

- du genre : il y a eu moins de femmes dans le groupe apomorphine SL que dans le groupe placebo (31,5% *versus* 43,6%),
- du nombre de traitements antérieurs de la MP : les patients du groupe apomorphine SL ont reçu plus de traitements antérieurs de la MP que les patients du groupe placebo (20,4% *versus* 12,7%), principalement des agonistes dopaminergiques (11,1% *versus* 5,5%),
- des épisodes « ON » retardés : les patients du groupe apomorphine SL avaient moins d'épisodes « ON » retardés que les patients du groupe placebo (53,7% *versus* 78,2%).

L'âge médian des patients de la phase d'entretien était de 63,0 ans (min-max : 43-79 ans) et la majorité (62,4%) des patients était des hommes. Le délai médian depuis le diagnostic de MP était de 8,0 ans (min-max : 2-22 ans) et le délai médian depuis le début des fluctuations motrices de 4,0 ans (min-max : 0,5-22,0 ans). Le nombre moyen (ET) d'épisodes *OFF* par jour était de 3,9 (1,3), d'une durée moyenne (ET) de 64,9 (30,9) minutes. Concernant le type d'épisodes *OFF*, 99,1% (108/109) des patients ont rapporté une akinésie de fin de dose, 82,6% (90/109) une akinésie matinale, 66,1% (72/109) un épisode « ON » retardé et 53,2% (58/109) un épisode *OFF* soudain.

La dose moyenne (ET) de L-dopa reçue était de 1033 (561) mg. La majorité des patients était au stade 2 sur l'échelle modifiée de Hoehn et Yahr à l'état « ON » (72,5%), stade 3 (14,7%) et stade 2,5 (11,0%).

Un total de 16,5% (18/109) des patients a reçu au moins un traitement antérieur de la MP. Les traitements antérieurs les plus fréquemment reçus étaient : DOPA et dérivés de la DOPA (9,2%) ; agonistes dopaminergiques (8,3%), dont ropinirole (3,7%), chlorhydrate d'apomorphine (2,8%), rotigotine (1,8%) et pramipexole (0,9%) ; amantadine (0,9%) et IMAO-B (0,9%), dont rasagiline (0,9%).

La totalité (100,0%) des patients a reçu au moins un traitement concomitant de la MP. Les traitements concomitants les plus fréquemment reçus étaient : DOPA et dérivés de la DOPA (100,0%) ; agonistes dopaminergiques (56,0%), dont pramipexole (21,1%), ropinirole (19,3%) et rotigotine (13,8%) ; IMAO-B (42,2%), dont rasagiline (33,0%) et selegiline (8,3%), et amantadine (22,0%).

²³ Non commercialisée en France.

Un (N=1/141 ; 0,7%) patient du groupe apomorphine SL a reçu un traitement anti-nauséeux à base de dompéridone.

La durée médiane d'exposition au traitement lors de la phase d'entretien a été de 84 jours (min-max : 1-126 jours) dans le groupe apomorphine SL et de 85 jours (min-max : 1-106 jours) dans le groupe placebo. Les patients du groupe apomorphine SL recevaient quotidiennement en moyenne (ET) 2,2 (1,0) doses et les patients du groupe placebo 2,5 (1,1) doses.

Résultats du critère de jugement principal

A la pré-administration, le sous-score MDS-UPDRS partie III moyen (ET) était de 36,3 (12,7) points dans le groupe apomorphine SL et de 39,2 (17,1) points dans le groupe placebo.

L'apomorphine SL a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation moyenne du sous-score du questionnaire MDS-UPDRS partie III 30 minutes après l'administration à la 12^{ème} semaine de la phase d'entretien par rapport à la pré-administration : variation moyenne des moindres carrés (ES) : -11,1 (1,5) points *versus* -3,5 (1,3) points, soit une différence moyenne de -7,6 (2,0) points (IC95% [-11,5 ; -3,7] ; p=0,0002) (supérieure à la taille de l'effet prévue de 7,0 points).

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion du risque alpha

La supériorité de l'apomorphine SL par rapport au placebo ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, les analyses ont été poursuivies sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

L'apomorphine SL a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la proportion de patients avec une réponse « ON » complète au cours des 30 minutes suivant l'administration lors de la 12^{ème} semaine de la phase d'entretien : 25,9% (14/54) *versus* 16,4% (9/55) ; OR=2,81 (IC95% [1,04 ; 7,64] ; p=0,0426).

Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre l'apomorphine SL et le placebo sur la proportion de patients avec une réponse « ON » complète, au cours des 30 minutes suivant l'administration lors de la 12^{ème} semaine de la phase d'entretien, avec une durée ≥ 30 minutes : 22,2% (12/54) *versus* 14,5% (8/55) ; OR=2,80 (IC95% [1,00 ; 7,84] ; p=NS). L'analyse hiérarchique des critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants a ainsi été interrompue.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études CTH-300 et CTH-302 dans des analyses exploratoires à l'aide de questionnaires non spécifiques à la MP : PGI-C, PGI-I et CGI-I. Compte-tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

Au cours des études cliniques, les événements indésirables (EI) observés avec l'apomorphine SL étaient similaires à ceux observés avec l'apomorphine SC, à savoir : nausées/vomissements, somnolence, dyskinésie, hypotension orthostatique, asthénie, hyperhidrose, troubles du contrôle des impulsions.

Des EI oropharyngés spécifiques à l'administration sublinguale et identifiés comme risques importants dans le PGR ont été observés : érythème, œdème, ulcération, douleur, sécheresse buccale,

gonflement, inflammation, infection, etc. Ces EI étaient plus fréquemment observés au cours de la phase d'entretien que lors de la phase de titration (étude 300 : 31,5% (17/54) *versus* 9,9% (14/141) ; étude 301 : 45,7% (42/92) *versus* 19,6% (10/51) et étude 302 : 7,0% (5/71) *versus* 1,0% (1/102)).

Les EI de type syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques ou syndrome malin des neuroleptiques n'ont pas été évalués au cours des études.

A noter qu'au cours de l'étude CTH-300, **1 (N=1/54 ; 1,9%) décès est survenu dans le groupe apomorphine SL** durant la phase d'entretien à la dose de 15 mg chez un homme âgé de 74 ans (avec antécédents de diabète de type 2 et hypercholestérolémie) : il s'agissait d'un **arrêt cardiaque (avec un facteur contributif d'infection respiratoire supérieure) survenu au 7^{ème} jour de traitement considéré comme possiblement lié au traitement de l'étude par l'investigateur**. Au cours de l'étude CTH-301, 8/496 (1,6%) décès sont survenus (arrêt cardio-respiratoire, pneumonie/pneumonie par aspiration, infarctus du myocarde, sepsis et noyade). Néanmoins, aucun n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur.

D'après le RCP, KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de maladies pulmonaires ou cardiovasculaires. En effet, KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) peut provoquer une syncope, une hypotension ou une hypotension orthostatique. Une mise en garde est observée chez les patients présentant une hypotension posturale ou utilisant de manière concomitante des médicaments antihypertenseurs ou vasodilatateurs (en particulier les nitrates), notamment chez le sujet âgé, et une surveillance de la pression artérielle est recommandée. KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) doit également être administré avec prudence chez les patients sujets aux nausées et vomissements. L'administration concomitante d'antagoniste 5HT₃, y compris les antiémétiques, est contre-indiquée (des cas d'hypotension et de perte de conscience ont été rapportés) et l'administration concomitante de dompéridone nécessite une évaluation à l'instauration et au cours du traitement des facteurs de risque, dont les troubles cardiaques sous-jacents.

L'apomorphine pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QTc, il convient d'être prudent chez les patients présentant un risque d'arythmie de type torsade de pointes (pouvant être signalé par des palpitations ou une syncope) ; ce risque d'arythmie devra être pris en compte avant l'initiation du traitement dans cette population.

Une information concernant les risques de syndrome de dysrégulation de la dopamine et de syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques et de syndrome malin des neuroleptiques devra être fournie aux patients avant l'instauration et avant l'arrêt du traitement.

A noter que KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) est contre-indiqué chez les patients présentant des chancres ou plaies buccales.

Le résumé des risques du PGR de KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) (version 0.1 du 05/10/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Effets indésirables oropharyngés
Risques importants potentiels	Syndrome malin des neuroleptiques lié au sevrage Syndrome de dysrégulation dopaminergiques Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques
Informations manquantes	Utilisation en cas de grossesse Utilisation en cas d'allaitement

3.4 Modification du parcours de soins

Commodité d'emploi

Les présentations de KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg et 30 mg sont disponibles sous forme de film sublingual, à administrer en entier par voie sublinguale pour dissolution sous la langue.

La présentation d'APOKINON (chlorhydrate d'apomorphine) 30 mg/3 mL est disponible en solution injectable en stylo prérempli, à administrer par voie sous-cutanée par injection intermittente de bolus.

4. Discussion

L'évaluation de KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) repose sur 3 études cliniques de phase III chez des patients adultes avec une MP présentant des fluctuations motrices (épisodes *OFF*) et répondant à la L-dopa :

- une étude de phase III (étude CTH-302²⁴) comparative *versus* apomorphine sous-cutanée (SC), multicentrique, randomisée, en ouvert, en « *cross-over* », avec évaluateurs en aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'apomorphine SL par rapport à l'apomorphine SC, en termes d'amélioration de la fonction motrice après 4 semaines de traitement,
- une étude de phase III (étude CTH-300²⁵) comparative *versus* placebo, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'apomorphine SL par rapport au placebo, en termes d'amélioration de la fonction motrice après 12 semaines de traitement,
- une étude d'extension (étude CTH-301, non publiée) en ouvert dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi à long terme (1 an) de l'apomorphine SL.

Au cours de l'étude CTH-302, la supériorité de l'apomorphine SL n'a pas été démontrée par rapport à l'apomorphine SC sur la variation moyenne du sous-score du questionnaire MDS-UPDRS partie III 90 minutes après l'administration à la fin de chaque séquence de 4 semaines par rapport à la pré-administration (critère de jugement principal) : -13,5 (1,5) points *versus* -13,8 (1,5) points, différence moyenne : 0,3 (1,7) points (IC95% [-3,16 ; 3,62] ; p=NS).

Au cours de l'étude CTH-300, la supériorité de l'apomorphine SL par rapport au placebo a été démontrée sur la variation moyenne du sous-score du questionnaire MDS-UPDRS partie III trente minutes après l'administration à la 12^{ème} semaine de la phase d'entretien par rapport à la pré-administration (critère de jugement principal) : -11,1 (1,5) points *versus* -3,5 (1,3) points, différence moyenne : -7,6 (2,0) points (IC95% [-11,5 ; -3,7] ; p=0,0002).

La supériorité de l'apomorphine a également été démontrée par rapport au placebo sur la proportion de patients avec une réponse « ON » complète au cours des 30 minutes suivant l'administration lors de la 12^{ème} semaine de la phase d'entretien (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : 25,9% *versus* 16,4% ; OR=2,81 (IC95% [1,04 ; 7,64] ; p=0,0426). En revanche, aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre l'apomorphine SL et le placebo sur la proportion de patients avec une réponse « ON » complète, au cours des 30 minutes suivant l'administration lors de la 12^{ème}

²⁴ Stocchi F., Rascol O., Poewe W., et al. Apomorphine Sublingual Film Compared with Subcutaneous Apomorphine for OFF Episodes in Parkinson's Disease: An Open-Label, Randomized, Crossover Study. J Parkinsons Dis. 2023.

²⁵ Olanow CW, Factor SA, Espay AJ, et al. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Neurol. 2020;19(2):135-144.

semaine de la phase d'entretien, avec une durée ≥ 30 minutes : 22,2% *versus* 14,5% ; OR=2,80 (IC95% [1,00 ; 7,84] ; p=NS), interrompant l'analyse hiérarchique.

Concernant la tolérance, les EI observés avec l'apomorphine SL étaient similaires à ceux observés avec l'apomorphine SC (nausées/vomissements, somnolence, dyskinésie, hypotension orthostatique, asthénie, hyperhidrose, troubles du contrôle des impulsions). Des EI oropharyngés spécifiques à l'administration sublinguale et identifiés comme risques importants dans le PGR ont été observés avec l'apomorphine SL (érythème, œdème, ulcération, douleur, sécheresse buccale, stomatite, gonflement, etc.) et étaient plus fréquents au cours de la phase d'entretien que lors de la phase de titration.

A noter qu'au cours de l'étude CTH-300, **1 (N=1/54 ; 1,9%) décès est survenu dans le groupe apomorphine SL** durant la phase d'entretien à la dose de 15 mg chez un homme âgé de 74 ans (avec antécédents de diabète de type 2 et hypercholestérolémie) : il s'agissait d'un **arrêt cardiaque (avec un facteur contributif d'infection respiratoire supérieure) survenu au 7ème jour de traitement considéré comme possiblement lié au traitement de l'étude par l'investigateur**. Au cours de l'étude CTH-301, 8/496 (1,6%) décès sont survenus (arrêt cardio-respiratoire, pneumonie/pneumonie par aspiration, infarctus du myocarde, sepsis et noyade). Néanmoins, aucun n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur.

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

- l'absence de supériorité démontrée par rapport à l'apomorphine SC (spécialité de référence) en raison de l'absence de significativité statistique sur le critère de jugement principal de l'étude CTH-302 évaluant l'amélioration de la fonction motrice après 4 semaines de traitement (sous-score MDS-UPDRS partie III) ; ne permettant pas de conclure à une équivalence entre les 2 traitements,
- les données d'efficacité robustes *versus* placebo sont limitées à une durée de 12 semaines en double-aveugle sur une population sélectionnée après une phase de titration,
- la fréquence des arrêts en cours d'étude, interrogeant sur un potentiel biais dans l'analyse d'efficacité,
- un décès (arrêt cardiaque) observé dans le groupe apomorphine SL, considéré comme potentiellement lié au traitement de l'étude par l'investigateur,
- les effets indésirables oropharyngés spécifiques, identifiés comme risques importants au PGR,
- l'absence de données de tolérance à long terme (au-delà de un an),

Compte tenu des données disponibles et des incertitudes sur la tolérance à long terme, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) sur la morbidité.

L'impact sur la qualité de vie n'a pas été 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

KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) représente une option thérapeutique dans le traitement intermittent des épisodes *OFF* chez les patients adultes atteints de la maladie de Parkinson (MP) insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale.

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 se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'une option thérapeutique dans le traitement intermittent des épisodes *OFF* chez les patients adultes atteints de la maladie de Parkinson (MP) insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale, au regard des thérapies disponibles (cf. paragraphe 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte-tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié en raison :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité, compte-tenu du résultat non statistiquement significatif sur la supériorité de l'apomorphine SL par rapport à l'apomorphine SC (spécialité de référence) en termes d'amélioration de la fonction motrice, ne permettant pas de conclure à une équivalence entre les 2 traitements,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie, faute de données robustes,
 - de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et/ou de vie, mais toutefois attendu en raison de son administration par voie sublinguale par rapport à la spécialité de référence qui s'administre par voie sous-cutanée. Cependant, cette administration par voie sublinguale présente des EI spécifiques oropharyngés à prendre en compte,

KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine), film sublingual et pack d'initiation de traitement, ne sont pas susceptibles 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 KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, film sublingual et pack d'initiation de traitement, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, film sublingual et pack d'initiation de traitement 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 de l'apomorphine SL par rapport au placebo sur la variation du sous-score du questionnaire MDS-UPDRS partie III 30 minutes après l'administration à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à la pré-administration (critère de jugement principal) : -11,1 points *versus* -3,5 points, Δ : -7,6 points (IC_{95%} [-11,5 ; -3,7] ; p=0,0002),
- de l'absence de démonstration de la supériorité de l'apomorphine SL par rapport à l'apomorphine SC (spécialité de référence) sur la variation du sous-score du questionnaire MDS-UPDRS partie III 90 minutes après l'administration à la fin de chaque séquence de 4 semaines par rapport à la pré-administration (critère de jugement principal) : -13,5 points *versus* -13,8 points, Δ : 0,3 points (IC_{95%} [-3,16 ; 3,62] ; p=NS), ne permettant pas de conclure à une équivalence entre les 2 traitements,
- de l'absence de démonstration sur la qualité de vie, faute de données robustes,
- du profil de tolérance de l'apomorphine SL marqué par des événements indésirables spécifiques de type oropharyngé,

la Commission considère que KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, film sublingual et pack d'initiation de traitement n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence APOKINON (chlorhydrate d'apomorphine) 30 mg/3 mL, solution injectable en stylo prérempli.

5.5 Population cible

La population cible KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) correspond aux patients adultes atteints de la maladie de Parkinson (MP) insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale traités de manière intermittente pour les épisodes *OFF*.

En 2020, environ 175 000 personnes étaient traitées pour une MP en France, soit une prévalence de 2,63 pour 1 000 habitants²⁶.

²⁶ Santé Publique France. Maladie de Parkinson.

Selon l'étude épidémiologique DUOCIBLE²⁷ 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. Au total, la population cible de KYNMOBI (chlorhydrate d'apomorphine) serait de 8 750 patients.

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir le traitement sera vraisemblablement plus restreint. Cependant, nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant d'estimer précisément la population cible.

A titre indicatif, d'après les données de vente GERS ville 2022, le nombre d'unités communes de dispensation de la spécialité APOKINON (chlorhydrate d'apomorphine) 30 mg/3 mL, solution injectable en stylo prérempli a été de 3 236 (B/1) ou 5 334 (B/5) et le nombre d'unités communes de dispensation de la spécialité DOPACEPTIN (chlorhydrate d'apomorphine hémihydraté) 10 mg/mL, solution injectable en cartouche de 669.

D'après les données de vente GERS hôpital 2022, le nombre d'unités de la spécialité APOKINON (chlorhydrate d'apomorphine) 30 mg/3 mL, solution injectable en stylo prérempli a été de 4 379 et le nombre d'unités de la spécialité DOPACEPTIN (chlorhydrate d'apomorphine hémihydraté) 10 mg/mL, solution injectable en cartouche de 150.

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.

²⁷ 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.

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)

