



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 avril 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. KIGABEQ – Inscription

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Personne n'a à quitter la salle.

[REDACTED], pour la HAS.- Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités KIGABEQ 100 et 500 mg, comprimés solubles à base de vigabatrine, des laboratoires Orphelia Pharma, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication suivante : « KIGABEQ est indiqué chez les nourrissons et les enfants âgés d'un mois à sept ans maximum dans le traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West) ; et le traitement en association avec d'autres médicaments antiépileptiques des patients souffrant d'une épilepsie partielle résistante (crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire), lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées. »

Les spécialités KIGABEQ sont un médicament hybride de SABRIL 500 mg en granulés pour solution buvable en sachet dose. KIGABEQ diffère de la spécialité de référence par quatre aspects : sa présentation sous forme de comprimés solubles ; ses deux dosages disponibles (100 et 500 mg) ; son indication restreinte à une tranche d'âge pédiatrique d'un mois à sept ans maximum, tandis que l'indication de SABRIL n'est restreinte à aucune tranche d'âge ; et une administration possible par voie gastrique en plus de l'administration par voie orale.

La demande d'inscription de KIGABEQ repose sur les données issues d'une étude de bioéquivalence versus SABRIL 500 mg chez des adultes volontaires sains et une étude d'acceptabilité chez des nourrissons et enfants atteints de spasmes infantiles ou d'épilepsie partielle pharmaco-résistante.

Dans le cadre de cette demande d'inscription, le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR IV par rapport au médicament de référence SABRIL.

Dans le cadre de cette évaluation, nous avons sollicité le Professeur Clanet et le Professeur Mercier comme membres référents.

Par ailleurs, nous avons également reçu une contribution d'associations de patients et d'usagers, l'association Sclérose Tubéreuse de Bourneville.

M. Le P^r MERCIER.- Comme vous l'avez dit très justement, nous avons très peu de données pour valoriser KIGABEQ, qui est de la vigabatrine, par rapport au SABRIL. Il y a une étude de bioéquivalence, une étude d'acceptabilité, de tolérance et de pharmacocinétique.

Dans la première étude, il y avait 20 sujets adultes d'âge moyen 35 ans, volontaires sains, qui ont ingéré un comprimé soluble de 500 mg de KIGABEQ dissous dans 200 ml d'eau soit 500 mg

de SABRIL dissous dans 500 ml d'eau, et on faisait les paramètres pharmacocinétiques. La bioéquivalence entre KIGABEQ et SABRIL était démontrée. Donc, circulez, il n'y a rien à voir. C'est bien.

La deuxième étape, c'était une étude observationnelle multicentrique incluant 24 services de neurologie pédiatrique français portant chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés d'un mois à six ans atteints de spasme infantile ou d'épilepsie partielle résistante déjà traités ou non par SABRIL qui recevait une posologie de 50 à 100 mg/kg de vigabatrine soit sous forme de comprimé soluble à 100 ou 500 mg de KIGABEQ soit sous forme de sachet de 500 mg de granulés de SABRIL.

J'ai vu que vous faites allusion à un médicament hybride. Je ne sais pas ce que cela veut dire. Est-ce parce que c'est sous forme de comprimé et de granulé dissous ? J'ai conclu comme cela, mais c'est une question de présentation ?

██████████, pour la HAS.- C'est la définition, le statut du médicament. À la différence des médicaments génériques où la bioéquivalence est démontrée par rapport au médicament princeps (et ce sont des médicaments qui ont des indications similaires), là, les médicaments hybrides ne répondent pas à la définition d'une spécialité générique dans le sens où par rapport à la spécialité de référence, ce sont des médicaments qui diffèrent par les indications thérapeutiques, par le dosage, par la forme pharmaceutique ou par la voie d'administration ou ce sont des médicaments pour lesquels la bioéquivalence n'a pas été démontrée. Dans le cas du produit, c'est la différence sur la forme pharmaceutique et le dosage établi. C'est un statut du produit.

M. Le P^r MERCIER.- Dans la première étude, la bioéquivalence était démontrée chez les adultes (entre les deux). Ensuite, chez les enfants, on teste l'adhérence au traitement, la facilité d'emploi des deux médicaments, la tolérance sur examen clinique, des paramètres pharmacocinétiques de population.

Là encore, nous avons relativement peu de patients : 36 patients analysés. Huit ont arrêté prématurément le traitement, deux ne l'ont jamais pris. Cela laisse 28 patients, dont deux étaient exclus. Il ne reste plus grand monde. On teste la médiane d'adhérence avec KIGABEQ, la palatabilité, le délai moyen de préparation, la satisfaction globale, le nombre de patients poursuivant le traitement par KIGABEQ en compassionnel et les données de pharmacocinétique. On va conclure que finalement, il n'y a pas de différence. Avec les tout petits nombres, c'est compliqué d'aller plus loin.

Mais il faut replacer l'efficacité et la tolérance de la vigabatrine notamment dans les spasmes infantiles qui ne sont qu'une documentation bibliographique, car elles reposent sur des données cliniques randomisées certes de valeurs inégales qui ont permis de dégager une stratégie thérapeutique recommandée.

Il faut expliquer ce qu'est le syndrome de West, décrit pour la première fois dans le *Lancet* par le chirurgien anglais, William James West, dont l'enfant était atteint de spasmes infantiles. Il a

donc décrit la maladie dans le *Lancet*. Le pauvre avait un enfant qui n'avait pas une bonne évolution. Puis, en fait, on a démembré ces spasmes infantiles au syndrome de West entre des cas associés à des pathologies neurologiques sous-jacentes, comme la sclérose tubéreuse de Bourneville, et d'autres dits cryptogénétiques ou idiopathiques dans lesquels nous n'avons pas retrouvé, malgré différentes explorations, l'étiologie et dans lesquels il y a deux types de traitement : un type de traitement qu'on va dire « historique » hormonal, faisant appel aux corticoïdes, sous différentes formes et des posologies plus ou moins variables, et de vigabatine. En fait, nous avons un essai pour montrer que l'association du traitement hormonal par prednisolone per os ou ACTH synthétique et un antiépileptique permet d'améliorer significativement l'évolution de ces pauvres enfants. Il faut bien comprendre que la majorité de ces enfants ont des séquelles neurologiques soit liées à la pathologie neurologique sous-jacente soit liées au fait qu'ils font des crises convulsives mal contrôlées, et ceci participe à la mauvaise évolution neurologique.

Nous ne pouvons recommander qu'un SMR important comme SABRIL. Par contre, la démonstration de supériorité de cette forme hybride sur SABRIL nous paraît ténue. Notre recommandation serait plutôt un ASMR V, et nous étions tout à fait en ligne avec Michel sur cette recommandation.

Je suis désolé de t'avoir...

M. le P^r CLANET.- Au contraire !

Il y a le problème d'abord de l'utilisation de la vigabatrine et puis le problème de l'utilisation du KIGABEQ par rapport à SABRIL. Dans le cadre des spasmes infantiles, il n'y a aucun doute : il y a un certain nombre des recommandations mises dans mon rapport, recommandation de la ligue internationale, le groupe de neuropédiatres de la ligue internationale contre l'épilepsie, publiées en 2015. Elles montrent que vigabatrine, dans le cas du syndrome de West, particulièrement quand il y a une sclérose tubéreuse de Bourneville, a une indication de première ligne avec l'ACTH. Il y a l'étude à laquelle fait référence Jean-Christophe. Elle a été publiée dans le *Lancet* en 2016.

Mais il y a la suite sur le court terme, c'est efficace, mais sur le long terme, notamment sur la quantité d'épilepsie résiduelle ou sur l'évolution neurodéveloppementale, à 18 mois, il n'y a pas de différence. Cela a été publié dans un *Lancet* différent.

M. le P^r MERCIER.- *Neurology* 2017.

M. le P^r CLANET.- Dans l'autre, c'est dans *Lancet Child & Adolescent Health*. Je ne connais pas cette revue. Cela été publié en octobre 2018.

M. le P^r MERCIER.- C'est une nouvelle forme du *Lancet* consacrée aux adolescents.

M. le P^r CLANET.- Dans cette indication, vigabatrine (donc SABRIL et KIGABEQ) paraît justifié.

Concernant l'épilepsie partielle pharmaco-résistante, c'est un problème extrêmement complexe. Je n'entre pas dans le détail. Il y a eu une conférence de consensus, des recommandations publiées par la Haute Autorité de Santé revues en 2016. Il faut dire que ce médicament est un médicament de dernière ligne. L'une des raisons majeures (j'ai donné les éléments dans mon rapport), c'est que ce médicament est responsable de trouble visuels qui peuvent être graves. Même dans les syndromes de West, des études observationnelles ont été faites et ont montré que quand nous suivions l'électrorétinogramme ou le champ visuel, 30% des personnes au moins présentaient des anomalies. Cela nous a amené, neurologues, depuis que nous connaissons le vigabatrine, dont nous pensons que ce serait un médicament utilisé plus largement, à réduire de façon significative l'utilisation de ce produit.

Sur les épilepsies partielles pharmaco-résistantes, il est en dernière ligne quand toutes les autres possibilités médicamenteuses ont été essayées. Peu de patients, qu'ils soient enfants ou adultes, en dehors du syndrome de West, sont sous ce médicament.

La question de KIGABEQ : est-ce que le fait d'avoir chez les enfants, dans le syndrome de West des nourrissons, une présentation qui fait que l'on peut moduler un peu plus facilement quand nous avons des comprimés à 100 mg contre des comprimés à 500 mg ? Dans ce contexte, cela peut aider, surtout qu'il peut y avoir une administration par sonde gastrique. Je pense que cela peut aider à moduler les posologies dont on sait que, dans le cadre de l'épilepsie, c'est toujours un peu compliqué.

Dans l'épilepsie partielle pharmaco-résistante, je ne pense pas que beaucoup d'enfants en dessous de 10 kg soient dans le cadre de l'épilepsie partielle pharmaco-résistante. Dans ce cas, la dose est une dose au-dessus de 500 mg et je ne vois pas ce que ce médicament peut apporter, à moins que les pédiatres ne disent que pouvoir moduler un peu la posologie peut être utile.

Je suis d'accord avec Jean-Christophe : il faut garder le produit, mais il n'apporte certainement pas une Amélioration du Service Médical Rendu. C'est donc une ASMR V.

M. LE PRÉSIDENT. - Le produit apporte une souplesse dans l'adaptation des doses avec un niveau de preuve en termes de bioéquivalence qui paraît raisonnable mais qui est modeste.

[REDACTED], pour la HAS. - Nous avons une contribution d'association de patients, avant discussion.

M. LE PR. THIERRY. - L'association STB a contribué en remplissant le questionnaire. Elle fait aussi référence à une enquête qui a été faite auprès des patients et surtout des aidants en 2017, qui est une très bonne photographie du fardeau, de l'impact direct de la maladie et surtout du fardeau chez les aidants.

Il faut retenir de la contribution et cette étude, c'est que le contrôle de l'épilepsie est la priorité pour les aidants. Quand on lit ça, on voit que c'est une situation assez dramatique. Les prises en charge sont multiples : polypathologies, les organes touchés, etc. il y a une grande anxiété et un

impact très important chez les aidants comme dans d'autres maladies chroniques graves. Il ressort que tout ce qui me permet de mieux contrôler l'épilepsie est la priorité des aidants. Pour eux, l'amélioration de la forme galénique est très importante.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour la précision.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai une question naïve. La bioéquivalence a été évaluée chez l'adulte. Est-ce que cela veut dire que c'est bioéquivalent en pédiatrie ?

M. Le P^r MERCIER.- Les données montrées dans la deuxième étude sur les 26 centres français ne sont pas convaincantes. Les paramètres pharmacocinétiques étaient : la clairance de l'énantiomère actif de la vigabatrine évolue proportionnellement au poids du patient de six mois à six ans. C'est une posologie proportionnelle. L'étude confirme qu'il est possible de prescrire une dose d'entretien unique (en mg/kg/jour) dans cette tranche d'âge. Voilà la conclusion. On ne va pas très loin.

M. le D^r KOUZAN.- Si on prouve une bioéquivalence chez l'adulte, cela ne veut pas dire automatiquement que c'est bioéquivalent chez l'enfant.

M. Le P^r MERCIER.- Hélas non, les adultes étaient de jeunes enfants, mais la transposition n'est pas toujours...

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne sais pas. Avons-nous des preuves qu'il peut y avoir des différences de recherche de bioéquivalence favorable chez l'adulte et pas favorable chez l'enfant ? Nous comprenons que des systèmes ne sont pas matures. Je ne sais pas si nous avons des preuves entre un enfant et un adulte en termes de recherche de bioéquivalence.

M. Le P^r MERCIER.- Il faut demander à des pharmacologues.

M. Le P^r THIERRY.- Cela ressort aussi des patients. C'est un peu théorique. En fin de compte, ils ont à manipuler des comprimés pour réduire les doses, et nous savons que les erreurs sont considérables. La notion de bioéquivalence vaut aussi dans la forme pédiatrique.

M. LE PRÉSIDENT.- Une étude de bioéquivalence, c'est très précis. Mais au départ, nous devons juger s'il y a ou non bioéquivalence, également évaluée par l'ANSM.

M. le P^r MAUDET.- Je voudrais revenir sur le rapport de Michel. J'ai été un peu surpris de voir qu'il pense à un SMR insuffisant pour les épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Dans la mesure où SABRIL, dans cette indication, a un SMR important, je ne vois pas pourquoi on ferait une différence entre le SMR du SABRIL et de ce produit.

Par ailleurs, je rappelle que, quand même, cette molécule a une indication dans les épilepsies partielles pharmaco-résistantes de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Les pédiatres l'utilisent dans cette indication. La sclérose tubéreuse de Bourneville est une étiologie importante des épilepsies partielles résistantes. Je suis gêné d'un SMR insuffisant pour cette molécule.

M. le P^r CLANET.- La discussion là, c'était simplement qu'il y a déjà un médicament utile. Je me demandais si le fait d'apporter, en fonction des posologies, un médicament avec des comprimés à 100 mg, cela avait un intérêt pour les pédiatres à partir du moment où SABRIL est utilisé dans cette indication avec des granulés à partir de 500 mg. Je suis d'accord sur le fond.

M. le P^r NIAUDET.- Je peux comprendre l'argumentaire, mais je ne vois pas pourquoi faire une différence entre le syndrome de West.

M. Le P^r DUFOUR.- Sur les anomalies du champ visuel, y a-t-il des recommandations de suivi particulières dans ce cadre-là avec des examens systématiques ? Quelle est la réversibilité ?

M. le P^r CLANET.- Irréversible. Dans les protocoles de suivi, il est recommandé de faire systématiquement un champ visuel au minimum tous les six mois, quand nous pouvons le faire. Chez l'enfant, c'est l'électrorétinogramme.

M. le P^r NIAUDET.- Avant huit ans, c'est difficile. Puis un électrorétinogramme un enfant, ce n'est pas n'importe quoi.

M. le P^r CLANET.- Une étude dans *Neurology* a montré que dans le suivi observationnel des enfants avec syndrome de West, bien sûr, plus on est exposé au médicament de façon durable et plus le risque est élevé. Par conséquent, ils considèrent qu'il vaut mieux changer de thérapeutique après six mois.

M^{me} le D^r GARNIER.- Je ne vois pas de différence avec SABRIL. On peut souligner l'intérêt de cette nouvelle forme galénique, toujours bonne à prendre en pédiatrie. Une chose m'avait interpellée : ils mettent en avant la possibilité d'une administration par sonde gastrique, comme un intérêt par rapport à SABRIL qui n'a pas cela.

Dans l'étude qu'ils nous présentent, dans les exclusions, figure l'administration par sonde. C'était une étude d'acceptabilité, donc par sonde, c'était compliqué de le faire. Du coup, nous n'avons pas d'étude avec une administration par sonde.

M. Le P^r MERCIER. Quand on administre par sonde, il est difficile de tester la palatabilité.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons passer au vote. Nous voyons les réticences sur la biodisponibilité, mais ça ne paraît pas majeur. Par rapport à SABRIL, en termes de souplesse d'utilisation, cela peut rendre des services. Les experts l'ont dit. Ensuite, différencier épilepsie et syndrome de West, c'est compliqué. Tu reviendrais sur la décision.

Je propose donc de passer au vote, sachant que SABRIL avait un SMR important et un ASMR IV. Qui est pour un SMR important, comme le revendique le laboratoire ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité

Le laboratoire revendique l'ASMR IV par rapport à SABRIL. D'après les discussions, nous avons l'intention de le placer au même niveau que SABRIL, mais bien sûr, vous votez selon votre âme et conscience. Qui est pour un ASMR IV ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 3 voix

ASMR V : 17 voix

Merci beaucoup.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

