



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 juin 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 – Audition

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Personne ne sort de la salle.

*(Les représentants d'Orphelia Pharma SAS entrent en séance.)*

**M. LE PRÉSIDENT.**- Dans un premier temps, nous allons parler de KIGABEQ. Nous écoutons le chef de projet [REDACTED] pour présenter le médicament.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Vous recevez aujourd'hui le laboratoire Orphelia Pharma pour une audition dans le cadre de la demande d'inscription des spécialités KIGABEQ en comprimés solubles à base de vigabatrine.

Pour rappel, ces spécialités sont des médicaments hybrides de la spécialité SABRIL en granulés pour solution buvable. Elles sont indiquées en pédiatrie chez les nourrissons et les enfants âgés d'un mois à sept ans maximum dans deux indications : le traitement en monothérapie des spasmes infantiles et le traitement en association avec d'autres médicaments antiépileptiques des patients souffrant d'une épilepsie partielle résistante, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.

Vous avez examiné ce dossier le 17 avril et avez octroyé à KIGABEQ un SMR important et une ASMR V par rapport à la spécialité de référence SABRIL compte tenu de la démonstration de la bioéquivalence de KIGABEQ par rapport à la spécialité de référence SABRIL au cours d'une étude réalisée uniquement chez l'adulte, et de l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance versus un comparateur cliniquement pertinent.

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, la Commission a précisé que KIGABEQ était un traitement de première intention dans les spasmes infantiles et un traitement de recours en dernière intention dans les épilepsies partielles résistantes.

La Commission a souligné l'intérêt de la mise à disposition de cette nouvelle forme pharmaceutique et d'un nouveau dosage permettant l'adaptation des doses en pédiatrie. Et, par ailleurs, la Commission a également rappelé que la tolérance oculaire de la vigabatrine nécessitait la réalisation d'examen de dépistage systématique dès le début du traitement par KIGABEQ puis à intervalles réguliers.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci beaucoup. Nous vous cédon la parole.

**M. ALBERICI (Orphelia Pharma).**- Bonjour à tous, et merci de nous recevoir à propos de KIGABEQ et l'appréciation de son amélioration du service médical rendu. Je suis Gilles Alberici, président de la société. Avec moi, nous avons Hugues Bienaymé, fondateur, directeur général et directeur scientifique d'Orphelia Pharma, et le Docteur Catherine Chiron, neuropédiatre et directeur de recherche INSERM unité 1129 de l'hôpital Necker.

Nous allons essayer de tenir en 15 minutes puisque c'est le temps imparti sur le sujet de l'ASMR de KIGABEQ.

Je rappelle qu'Orphelia Pharma est une entreprise française qui développe et souhaite commercialiser des médicaments pédiatriques dans deux domaines: la neurologie et l'oncologie. La mission de la société est de développer des médicaments efficaces, adaptés, fiables pour l'enfant dans des pathologies rares et graves.

La société développe des formulations pédiatriques de médicaments approuvés, grâce à la réglementation européenne dite PUMA, de nouvelles indications pédiatriques pour des médicaments déjà approuvés chez l'adulte (c'est plutôt du repositionnement: notre prochain produit est dans cette veine-là), et enfin de nouveaux médicaments pour des pathologies orphelines pédiatriques.

KIGABEQ est le premier médicament d'Orphelia Pharma. Il a eu l'AMM au terme d'une procédure centralisée en septembre 2018.

Pour me présenter, je suis là à deux titres. Je suis le Président de la société. Je suis un entrepreneur. J'ai eu l'occasion de développer des médicaments, notamment en pédiatrie. Et je suis aussi le papa d'un enfant qui a pris du SABRIL pendant des années avant que l'on se rende compte de l'effet secondaire majeur de rétraction du champ visuel. À l'époque, on donnait « pifométriquement » la posologie de SABRIL. Quand j'ai rejoint Orphelia Pharma avec Hugues, j'étais emballé par cette idée de développer des médicaments pour des besoins pédiatriques, surtout sur des produits essentiels, majeurs comme la vigabatrine.

Quand nous avons eu votre jugement sur l'ASMR, il y a deux mois, en tant que parent et en tant qu'entrepreneur, j'étais franchement choqué, très surpris, très très surpris... Il faut le regarder d'une certaine façon. Le développement de ce médicament dans des pathologies héroïques comme celle-là ne peut pas se faire de la même façon que dans l'hypertension artérielle ou le diabète de type 2.

Je vais céder la parole à Catherine Chiron qui va expliquer, vous rappeler en quelques mots les indications principales de KIGABEQ, notamment l'indication majeure, le syndrome de West.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CHIRON, pour Orphelia Pharma.**- Je vais me centrer sur la première indication, dont vous avez déjà parlé Madame, le syndrome de West ou les spasmes infantiles. C'est une épilepsie rare et grave, et même gravissime. C'est une épilepsie spécifiquement de l'enfant et même du petit enfant, donc exactement la tranche d'âge de l'indication de KIGABEQ. Elle commence dans la première année de vie avec un pic à six mois. C'est 300 enfants nouveaux par an en France. Le type de crise et le type d'anomalie encéphalographique de cette épilepsie sont complètement spécifiques de cette tranche d'âge. Cela n'existe plus chez l'enfant plus grand (en tout cas, pas sous cette forme) ni chez l'adulte.

Cette maladie est très grave, car elle s'accompagne d'une perte d'acquisition préalablement faite, donc d'une régression psychomotrice, extrêmement rapide (en quelques jours) et

définitive si l'épilepsie persiste. L'épilepsie est en cause de façon majeure dans cette régression. C'est ce que l'on appelle une encéphalopathie épileptique.

Cela signifie que si nous arrivons à stopper l'épilepsie, pas seulement la contrôler mais la stopper (zéro crise), et suffisamment tôt, nous sommes en situation d'améliorer de façon drastique le pronostic cognitif et psychomoteur de ces patients.

Pour l'instant, il y a un seul antiépileptique efficace dans ce syndrome de West, la vigabatrine. Il y a aussi la possibilité d'avoir une efficacité avec de l'hormonothérapie, des corticostéroïdes à très forte dose. La vigabatrine est utilisée en première intention, en monothérapie de première intention dans cette indication. Il y a une étude relativement récente qui laisse penser que peut-être l'association de vigabatrine et de corticoïdes pourrait avoir un bénéfice également.

Cette vigabatrine a réellement transformé le pronostic de maladie à fort impact, à fort handicap lié au syndrome de West, notamment la sclérose tubéreuse de Bourneville, dont peut témoigner l'association de patients qui a été partie prenante de ce développement.

En résumé, pour ces deux indications, le syndrome de West et les épilepsies partielles pharmaco-résistantes dans cette tranche d'âge du petit, qui sont graves, résistantes avec relativement peu d'alternatives thérapeutiques, le SMR de la vigabatrine est important dans ces deux indications. Les populations sont certes petites, mais le besoin médical est extrêmement fort.

Le gros problème de la vigabatrine, c'est sa toxicité rétinienne. Cela donne un rétrécissement du champ visuel périphérique, altérant la vision périphérique, qui est très difficile à explorer chez le petit, puisque le champ visuel n'est pas possible avant l'âge de six ou huit ans. Nous nous reposons sur les données de l'électrorétinogramme, qui sont indirectes pour apprécier une constriction du champ visuel liée à la vigabatrine. La toxicité, le point le plus important, c'est qu'elle est dépendante de l'exposition, de la dose cumulée de la vigabatrine, donc de la durée et de la dose.

Pour l'instant, la formulation de vigabatrine existante, c'est du SABRIL avec une présentation en comprimé ou en sachet de 500 mg, ce qui est une dose non optimale pour cette tranche d'âge. Nous allons vous le montrer après.

C'est la raison pour laquelle (la dose non optimale) le SABRIL, vigabatrine, a été inscrit sur la priority list de l'EMA comme médicament nécessitant une formulation adaptée à cette tranche d'âge, en particulier dans les spasmes infantiles. KIGABEQ répond à ce besoin, à cette demande de la priority list. C'est un produit exclusivement pédiatrique, indiqué chez les enfants de l'âge d'un mois à sept ans. C'est le médicament qui est le quatrième PUMA à obtenir cette autorisation particulière de mise sur le marché européenne.

Personnellement, je comprends mal la discordance entre l'obtention de ce PUMA difficile et rare, puisqu'il y en a très peu pour l'instant, et le fait que l'ASMR soit si mauvais, ce d'autant que l'EMA avait demandé un plan d'investigation pédiatrique qui a été totalement respecté.

**M. BIENAYMÉ (Orphelia Pharma).**- Bonjour. Je vais faire un bref résumé des études réalisées dans le cadre du développement de KIGABEQ et de son PIP (plan d'investigation pédiatrique). Il y avait une partie non représentée ici, qu'une partie pharmaceutique. Nous avons développé la forme pharmaceutique KIGABEQ dans des sociétés françaises. Nous avons réalisé deux études principales : une étude de bioéquivalence, KIGABEQ versus SABRIL chez l'adulte volontaire sain, en suivant la guideline européenne de bioéquivalence, qui a montré la bioéquivalence entre les deux produits. Nous avons réalisé également une étude d'acceptabilité et de pharmacocinétique de population chez le petit (le nourrisson et le jeune enfant) atteint d'épilepsie, de spasmes infantiles ou d'épilepsie partielle, ayant permis de montrer la pharmacocinétique de population de la vigabatrine. C'était un point important parce qu'il y avait extrêmement peu de données dans la littérature sur la pharmacocinétique de ce produit chez le tout petit. Il n'y avait qu'un papier très lacunaire. Nous avons réalisé cette étude de pharmacocinétique de population chez 32 petits patients (âge moyen, 17 mois, poids moyen, 11 kg) qui a permis de montrer qu'une adaptation de dose n'était pas nécessaire, qu'en pouvait garder la même dose par rapport aux plus grands patients. Elle a permis également de définir ou de mieux délimiter une dose minimale efficace de vigabatrine dans les spasmes infantiles. Cette étude de pharmacocinétique a donné lieu à deux publications mentionnées ici.

Évidemment, il y a l'étude d'acceptabilité de la forme pédiatrique en elle-même. Sur cette diapositive n° 7, il y a les principaux atouts et avantages de KIGABEQ par rapport à SABRIL. Le premier avantage par rapport au SABRIL, c'est la dose au poids. Catherine le mentionnait très justement : SABRIL, il n'y a que des formes dosées à 500 mg. Dans le petit tableau en haut à droite, nous avons reporté les poids des patients dans la tranche d'âge, d'un mois à six ans révolus, dans les épilepsies partielles et le syndrome de West. Vous voyez que dans la plupart des cas, nous n'avons pas une dose de 500 mg. Souvent, chez les tous petits, on a des doses inférieures à 500 mg. Il faut fractionner le sachet ou donner un sachet entier avec une approximation sur la dose.

Cette adaptation de la dose au poids a été démontrée dans l'étude SOLUWEST. Nous avons regardé les doses prescrites des médecins au patient. 100 % des patients, dans la population en ITT, ont eu une dose facilement accessible avec KIGABEQ, donc une dose multiple de 50 mg que l'on peut donner facilement avec le comprimé de 100 mg de KIGABEQ. 36 % (un gros tiers) des patients, avaient une dose multiple de 500 mg, accessible à partir de SABRIL. Le besoin était manifestement bien identifié. Puis, si nous regardons les patients naïfs, dans l'étude SOLUWEST, il n'y avait pas beaucoup (sept) de patients qui n'avaient pas eu de vigabatrine. Pour ces patients naïfs, c'est encore plus marqué. Il n'y a qu'un sur sept qui a une dose de 500 mg et sept sur sept qui peuvent être traités facilement par KIGABEQ. On voit qu'il y en a que 14 % qui sont potentiellement facilement traitables par SABRIL dans la population des patients naïfs.

L'ajustement de la dose au poids permet d'envisager une réduction de l'effet principal toxique du produit, qui est la toxicité rétinienne. C'est l'effet indésirable majeur du produit. C'est un effet irréversible qui se manifeste au bout d'un certain temps d'administration. Nous n'avons pas pu le démontrer en clinique. Nous en sommes conscients. Cela nécessitait des centaines de patients en pratique. C'est un effet secondaire retardé. La réduction envisagée de cet effet

secondaire avec KIGABEQ est, somme toute, modeste, entre 15 et 30 %. C'est un effet retardé. Il est très difficile de démontrer cet effet chez l'enfant. Cela nous aurait demandé des centaines de patients. Pour l'étude SOLUWEST, nous avons recruté dans les 24 centres de neuropédiatrie français, qui représentent le gros des centres qui recrutent ce type de patients, 36 patients en deux ans et demi. Nous n'aurions pas pu recruter la population nécessaire à démontrer une réduction de l'effet rétinien.

Malgré tout, nous avons montré qu'il était possible d'estimer cet effet secondaire avec un modèle mathématique que l'on a développé et déposé dans le dossier, montrant que l'on a une réduction qui peut être comprise entre 15 % pour les spasmes infantiles et 27 % pour les épilepsies partielles pour KIGABEQ par rapport à SABRIL.

Comme atout de KIGABEQ, vous avez la préférence des patients. Quelque chose qui nous semble marquant, c'est le fait que pour les patients à qui nous avons proposé (il y a 15 patients à qui on a proposé une étude compassionnelle) de poursuivre l'utilisation de KIGABEQ au-delà de l'étude SOLUWEST, en usage compassionnel, 11 d'entre eux (73 %) ont préféré rester sous KIGABEQ plutôt que de revenir à SABRIL. À cela, je couple également que l'adhérence au traitement est élevée, une peu supérieure pour KIGABEQ, bien que non statistiquement significative.

En conclusion, c'est la forme pharmaceutique adaptée à la population des tous petits (on parle vraiment de nourrissons et de jeunes enfants), facile à administrer, mieux acceptée que SABRIL et qui permet une excellente adhérence.

Je laisse la parole à Gilles pour la diapositive de conclusion.

**M. ALBERICI (Orphelia Pharma).** - Cette diapositive reprend notre présentation, les points les plus importants. Il faut les avoir en tête. Nous avons un produit, la vigabatrine, qui est un produit essentiel, dans une maladie rare et gravissime. On ne l'a peut-être pas dit, mais le handicap psychomoteur en cas d'échec de la thérapie livre un fardeau considérable à la famille et à la société. C'est donc une pathologie extrêmement importante et très invalidante.

Il est vrai que le dossier clinique n'est pas considérable parce qu'il n'y a pas eu la possibilité. Nous sommes dans des pathologies rares et graves. Nous avons affaire à des problèmes d'éthique et de faisabilité. Nous avons montré certes chez l'adulte, mais c'est ce qui est demandé, que KIGABEQ était bioéquivalent à SABRIL, et nous avons montré chez l'enfant qu'il apportait un bénéfice net, à savoir qu'il permettait de donner la dose plus adaptée parce que c'est une forme plus divisée qui peut se donner par incrément de 50 mg, donc de réduire le risque de rétinotoxicité. Il est préféré par les parents. Nous l'avons montré dans SOLUWEST.

Le PUMA, c'est extrêmement rare. Nous sommes n° 4. Depuis, il y a eu deux numéros de plus. KIGABEQ est exclusivement pédiatrique. Nous sommes dans une pathologie de l'enfant, et nous n'avons obtenu des indications que chez l'enfant. C'est que nous recherchions. C'est un des très rares médicaments qui bénéficient d'une AMM pédiatrique.

Le SMR n'est pas discutable et n'a pas été discuté.

L'ASMR demandée : nous ne demandons pas le prix Gallien, nous demandons une amélioration mineure, ASMR IV. Cela nous semble être le moins qui soit possible. Si nous obtenons un ASMR nul, c'est que nous nous sommes trompés de fond en comble et que développer des médicaments pédiatriques dans des pathologies gravissimes, cela n'a pas de sens. Il faudra s'en rendre compte, en tant qu'entreprise, et que les patients ou les associations de patients s'en rendent compte. Cela n'a pas de sens.

Si l'Amélioration du Service Médical Rendu sur une pathologie pédiatrique est nulle, je ne sais pas ce que nous faisons. Cela me surprend aussi bien en tant qu'entrepreneur et en tant que parent. Nous sommes prêts à répondre aux questions. Nous sommes heureux d'être là pour expliquer que le développement d'un produit comme KIGABEQ n'a pas été classique. C'est vrai, mais selon nous, selon les parents et selon les cliniciens, il apporte quelque chose.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci beaucoup pour vos propos.

Il ne faut pas qu'il y ait de malentendu. D'abord, il n'y a pas de contradiction entre l'Autorisation de Mise sur le Marché pédiatrique et notre avis. Pas du tout. Vous avez un SMR important et une ASMR V.

L'ASMR V, cela veut dire que l'Amélioration du Service Médical Rendu ne paraît pas suffisante pour passer à IV, c'est-à-dire qu'il y a une vraie plus-value. Vous avez une plus-value. La plus-value est en termes de commodité d'emploi et de facilité d'utilisation chez l'enfant. C'est clair. Mais nous n'avons pas nié du tout l'intérêt de votre médicament ni du point de vue thérapeutique ni en termes d'utilisation. Dans l'utilisation du produit dans la stratégie thérapeutique, nous avons souligné le fait que le médicament présentait vraiment un intérêt, que la présentation présentait un intérêt. C'est cela.

Ensuite, le jugement a été ASMR V. Ce n'est pas un ASMR nul. Cela veut dire simplement que le bénéfice apporté ne paraît pas suffisant par rapport au médicament existant pour passer à un niveau IV. C'est tout. C'est ce qu'il faut en discuter maintenant avec vous. Pour le reste, il n'y a pas de contradiction. Nous concevons que votre médicament (nous l'avons dit et écrit) présente un intérêt notamment chez l'enfant. Il faut que ce soit clair.

**M. ALBERICI (Orphelia Pharma).**- Ce n'est pas le sujet de la commodité d'emploi. Ce n'est pas parce qu'il est plus facile à donner. C'est parce que nous donnons des doses plus précises. Donc, nous avons potentiellement une réduction d'un effet secondaire majeur, irréversible, invalidant.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous le reconnaissons potentiellement.

**M. ALBERICI (Orphelia Pharma).**- Je suis d'accord, nous ne l'avons pas montré scientifiquement, mais c'est un besoin médical résiduel important. Ce n'est pas de la commodité d'emploi. Je vous promets. J'ai donné du SABRIL à mon fils en quantité hasardeuse. À l'époque, nous ne connaissions pas ce problème de restriction du champ visuel, dans les années 90. C'est

essentiel. Ce n'est pas de la commodité d'emploi. Ce n'est pas possible d'entendre cela. Ce n'est pas cela.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Est-ce qu'il y a des remarques ?

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- J'ai entendu que finalement, c'est une pathologie orpheline, et je veux bien le reconnaître, puisque nous estimons environ 300 enfants nouveaux qui malheureusement présentent ce syndrome, dont les conséquences sont éventuellement dramatiques.

Par contre, il y a eu des publications qui ont été faites notamment dans le *Lancet Neurology* 2017. 102 hôpitaux, certes sur une durée de sept ans, ont pu randomiser 377 enfants pour comparer vigabatrine au traitement hormonal plus vigabatrine, ce qui a permis de démontrer que l'association des deux médicaments (ou des deux approches thérapeutiques) était supérieure à vigabatrine. Là, il y a une véritable avancée pour répondre à une question.

Le changement de galénique permettant une meilleure acceptabilité n'était pas pour nous quelque chose majeur ou mineur, d'autant que sur l'étude SOLUWEST, il n'y a pas vraiment de résultat.

Il faut bien comprendre que dans l'évaluation des médicaments, il y a des preuves qu'il convient d'apporter. Ces preuves l'ont été par d'autres études, certes beaucoup plus larges et probablement plus onéreuses, qu'un simple PUMA. C'était notre niveau de réflexion. Je suis prêt à en parler avec Madame.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CHIRON, pour Orphelia Pharma.**- Je veux bien apporter une précision. Cette étude a montré que l'association corticoïde et vigabatrine était supérieure à corticoïde seul et non pas vigabatrine. C'est une étude qui a été faite aux États-Unis... en Angleterre.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- University College London.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CHIRON, pour Orphelia Pharma.**- Avec des patients américains, australiens, néo-zélandais, quelques autrichiens. Cela a complété les études qui comparait vigabatrine avec stéroïde, mais celle-ci n'a pas comparé vigabatrine seule avec l'association.

C'est pourquoi je dis qu'il y a des données qui laissent penser que la polythérapie d'emblée pourrait être un bénéfice sur la monothérapie par corticoïdes d'emblée. Pour l'instant, nous n'avons pas le bras vigabatrine seule.

Même dans la communauté avec de larges effectifs dont vous parlez, puisque ce sont de nombreux pays, avec des populations plus importantes que la France, nous n'avons pas les données versus vigabatrine seule. C'est dire qu'une étude comparative, KIGABEQ, vigabatrine, est totalement illusoire. Même si nous mettons de côté les problèmes éthiques, il est impossible de faire une étude comparative d'efficacité avec le produit qui est le même sous deux formes différentes. J'apporte la précision.

Par ailleurs, je reviens sur ce qu'a dit Gilles. Le bénéfice potentiel en termes de réduction de la toxicité est intimement lié à la dose. C'est le principal facteur sur lequel nous pouvons jouer, la durée de traitement étant un facteur extrêmement contesté, parce que lorsqu'on arrête le traitement, nous avons un risque important de rechute et dans ce cas, on remet les pendules à zéro avec un risque de dégradation psychomotrice de nouveau extrêmement important et la plupart du temps pas de recontrôle. Cela pose un problème très particulier dans cette épilepsie extrêmement grave du tout petit.

Pour l'instant, le facteur sur lequel agir, c'est la réduction de la toxicité.

Je parle en tant que praticien. Tout ce qui nous permet d'espérer un progrès dans cette réduction de la toxicité rétinienne, qui est un problème très important, puisque c'est relativement fréquent et irréversible, est un énorme progrès. Adapter la dose, ce que nous ne pouvons pas faire avec nos 500 mg, même en sachet, ou que nous faisons mal, avec des doses qui sont très probablement beaucoup surévaluées, c'est vraiment un progrès.

**M. ALBERICI (Orphelia Pharma).**- Et faire durer le produit le plus longtemps possible chez le même patient, c'est essentiel, parce que nous n'avons pas d'autres alternatives.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Le progrès qui est représenté en termes de diminution de la toxicité, avez-vous prévu un suivi des patients traités par votre médicament versus un suivi classique avec le SABRIL ? Avez-vous une étude comparative de suivi pour voir si se vérifie l'hypothèse d'une moindre toxicité visuelle avec des champs visuels répétés dans les deux groupes ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CHIRON, pour Orphelia Pharma.** Nous ne pouvons pas faire...

**M. LE PRÉSIDENT.**- Les troubles visuels, c'est la question.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CHIRON, pour Orphelia Pharma.**- C'est compliqué. Je m'excuse, mais ces troubles ont été découverts tard dans le développement du médicament. 15 ans après le développement du SABRIL, nous avons découvert la restriction du champ visuel parce que la plupart des patients sont asymptomatiques. C'est une restriction périphérique, qui permet de s'adapter et qui n'était pas symptomatique chez la plupart des patients. On met en évidence par un examen du champ visuel qui demande la coopération du sujet. Il faut voir ce que l'on ne regarde pas tout en fixant un point.

C'est impossible chez l'enfant jeune. À partir de huit ans, ce n'est pas possible ou un peu n'importe comment. Ce n'est pas fiable.

Nous sommes obligés d'avoir recours à un examen alternatif, plus ou moins corrélé à la restriction du champ visuel, l'électrorétinogramme. C'est un examen lourd, difficile d'accès, avec assez peu de normes en fonction de l'âge. Chaque norme doit être faite par un laboratoire. C'est compliqué.

C'est pourquoi je dis que c'est compliqué. La seule étude qui existe est une étude canadienne, faite par les ophtalmologues de Toronto. Elle a mis des années à être faite quand le SABRIL a été commercialisé aux États-Unis. Elle montre une fréquence d'anomalies dans le suivi. Oui, nous pouvons suivre en comparant le rétrécissement du champ visuel chez des patients qui ont par électrorétinogramme du SABRIL ou KIGABEQ. Nous aurons les résultats dans six ou huit ans.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Je voulais vous interroger dessus. La posologie, c'est 50 à 150 mg/kg/jour pour l'enfant ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CHIRON, pour Orphelia Pharma.**- C'est 100 mg/kg chez le petit. Chez le grand enfant, comme chez l'adulte, c'est 50 mg/kg/jour. Chez le petit, c'est 100 mg/kg/jour. La dose utilisée dans les spasmes infantiles, c'est 100 mg/kg/jour, parce qu'il faut taper fort, tout de suite et réduire les crises à 0 et non pas 50 %.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- D'accord. Vous arrivez à un moment donné à modifier la posologie jusqu'à quel niveau : 300 mg, 350 mg ? Et au-delà de 3 ou 4 kg ? Autrement dit, quel est le niveau de dissection dont vous avez besoin ?

Deuxièmement, comment vous suivez ces patients ? Ces enfants ? Quand est-ce que vous arrêtez le traitement parce que vous avez un risque visuel ? J'ai eu l'habitude du SABRIL chez l'adulte. Comment vous les suivez ? Quand vous arrêtez ? C'est un point important du suivi.

**M. ALBERICI (Orphelia Pharma).**- La première question est facile. Nous n'avons que des indications pédiatriques. C'est 100 mg/kg/jour, quel que soit le poids. Nous n'avons pas de passage à des doses adultes. Il n'y a plus d'usage d'utilisation de la vigabatrine chez l'adulte. Il en reste, mais c'est relativement rare.

Sur le suivi, nous n'avons pas eu de demandes de post-marketing surveillance particulière par les agences à ce jour. Donc, il n'est pas prévu de réaliser ce suivi. Ce n'est pas une demande des autorités de santé.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Ma demande est à M<sup>me</sup> Chiron. Comment vous faites en pratique pour évaluer le risque visuel par rapport au risque d'encéphalopathie de West ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CHIRON, pour Orphelia Pharma.**- Il y a deux parties dans votre question. Puisque la toxicité est liée à la dose et la durée du traitement, quand arrête-t-on ? Et comment les suit-on pour évaluer la toxicité à long terme ?

Pour la durée de traitement, c'est une question extrêmement importante et très débattue. Personne n'a la réponse. Quand on a un enfant devant soi, qu'on soit parent, médecin ou la famille, la question, c'est : il n'y a plus de spasme, d'anomalie IEG, le développement a l'air d'avoir repris, l'épilepsie est probablement terminée. Si on arrête, on a le risque... On peut arrêter au bout de trois mois, six mois, un an. Nous savons que la période d'incidence du syndrome de West, c'est la première, la deuxième année de vie. Nous savons que c'est une

période de maturation. Nous avons quelques éléments physiopathologiques pour penser que nous sommes dans une phase à risque jusqu'à deux ans.

Beaucoup de gens ont dit d'essayer d'arrêter le plus vite possible pour diminuer ce risque de durée de toxicité de vigabatrine. Il y a eu des pays où nous avons arrêté par exemple à six mois. Le risque, c'est qu'il y a des rechutes. Et il y a quelques papiers dans la littérature et des expériences individuelles, malheureusement, qui montrent que dans un syndrome de West quand nous avons eu la chance (cela relève un peu du miracle de contrôler ces patients) de les contrôler et qu'ils rechutent, en général, nous n'arrivons pas à les reconstruire. Donc, nous avons la hantise de la rechute.

Après, nous pouvons dire que nous allons traiter plus longtemps. Le bénéfice/risque, la toxicité rétinienne, surtout si elle est asymptomatique, par rapport au risque de handicap lourd créé par l'encéphalopathie épileptique, c'est ce que nous balançons. Pour l'instant, nous n'avons pas de réponse. Personne n'a jamais réussi à dessiner une étude où on tire au sort avec un bras où on continue et un bras où on arrête.

Il y a des possibilités de modélisation. Nous essayons de le développer. Dans l'étude, il y a des bouts d'approche avec des modèles. L'étude avait fait partie d'un projet ANR un temps avec des modèles d'adaptation de dose pour essayer d'avoir des doses minimales efficaces, peut-être en dessous de 100, mais un peu plus longtemps.

Deuxième question, comment les surveiller ? C'est marqué dans le RCP du SABRIL pour le vigabatrine : nous devons les surveiller par un électrorétinogramme régulier, tous les six mois, tous les ans, tant qu'il y a durée du traitement. Et ensuite ? Voilà !

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Vous arrêtez si l'électrorétinogramme est altéré ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CHIRON, pour Orphelia Pharma.**- Là encore, c'est le rapport bénéfice/risque. C'est la bouteille à la mer. Individuellement, cela signifie vraiment quelque chose. Quel est le risque de la rechute éventuelle par rapport au risque de la constriction du champ visuel périphérique qui donnera éventuellement des troubles ? Si nous avons une altération de la vision du champ visuel périphérique, des troubles, c'est des difficultés pour conduire dans un rond-point, pour monter un escalator, etc. Bien souvent, nous ne sommes pas dans ce type de difficultés. Ce sont des enfants qui ne vont pas marcher, qui ne vont pas parler. On ne se projette pas dans cela. C'est très difficile de répondre.

**M. ALBERICI (Orphelia Pharma).**- La durée d'utilisation est dépendante des écoles. Les pays d'Europe du Nord qui craignent cette restriction du champ visuel, c'est six mois. En France, c'est plus long, de l'ordre d'une année. Mais ce ne sont que des cas individuels. Quand les crises sont réglées, nous essayons de ne pas changer. Si nous pouvons regagner confiance dans le fait que là, le sujet de la restriction du champ visuel mettra plus de temps à arriver, s'il arrive, nous gagnerons peut-être un, deux ou trois mois. Gagner trois mois d'exposition à la vigabatrine, c'est essentiel, puisqu'il n'y a plus rien derrière.

La reprise d'un traitement, comme le disait Catherine Chiron, généralement ne marche pas. Nous nous retrouvons avec des handicapés majeurs.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous avons largement dépassé le temps. Dernière question.

**M. ALBERICI (Orphelia Pharma).**- Parce que tout le monde est passionné.

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'est normal.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- Nous savons que le syndrome de West est vraiment une catastrophe. A-t-on une idée du délai à partir duquel peuvent apparaître les altérations du champ visuel ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CHIRON, pour Orphelia Pharma.**- La durée minimale de traitement. Dans ce qui a été publié, on va dire que les premières anomalies sont à six mois. Mais il y a des données non publiées (tu me corriges si je dis des bêtises) dans la base américaine pour la vigabatrine où c'était quatre mois.

De toute façon, c'est un effet que l'on arrive à mettre en évidence, avec l'incertitude liée aux techniques, pas immédiatement après le début du traitement. Il faut au moins quatre voire six mois.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- Est-ce que les très jeunes enfants, les nourrissons, seraient plus susceptibles que les adultes ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CHIRON, pour Orphelia Pharma.** Il semble que non. Mais ce ne sont pas des comparaisons statistiques au sens propre. Il semble que non. Dans l'étude qui avait été faite, comparant, avec du champ visuel, les adultes aux enfants de plus de huit ans, la fréquence d'apparition du champ visuel était plus importante de l'ordre de 30 % chez les adultes alors qu'elle est plutôt de 20 % chez les enfants.

Il y a eu des études d'immégnation in utero de vigabatrine chez les bébés ne montrant pas d'anomalie du champ visuel quand les enfants ont grandi. Mais ce sont quelques cas.

**M<sup>me</sup> DESSAUCÉ, pour la CNAM.**- Est-ce que vous avez la part des patients, des enfants, des nourrissons atteints du syndrome de West qui sont équilibrés ou qui ont stoppé leur épilepsie avec le SAPPIL ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CHIRON, pour Orphelia Pharma.**- C'est à peu près une très grosse moitié, avec une proportion différente selon les étiologies du syndrome de West. C'est une épilepsie qui est rare mais qui a des étiologies extrêmement diverses. C'est probablement un type d'épilepsie de forme généralisée (c'est pourquoi c'est si délétère) lié à l'âge et pouvant apparaître sur n'importe quelle lésion cérébrale, voire absence de lésion cérébrale. C'est une forme d'épilepsie à un âge donné. La réponse est différente selon les causes. Mais il y a une cause avec des lésions, qui étaient potentiellement très graves, la maladie de Bourneville, dans laquelle la vigabatrine a une efficacité énorme. C'est 90 %. On ne comprend pas pourquoi.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci beaucoup. Nous allons clore la discussion et délibérer.

**M. ALBERICI (Orphelia Pharma).**- Merci de nous avoir entendus.

*(Les représentants d'Orphelia Pharma SAS quittent la séance.)*

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'est une maladie grave. Ils apportent un médicament qui a une certaine efficacité. C'est de la vigabatrine avec une étude de bioéquivalence et une présentation mieux adaptée à la pédiatrie. C'est parfaitement clair. Il a un SMR important. Nous ne sommes pas en contradiction avec l'agence qui valorise ces médicaments chez l'enfant. Nous avons donné un ASMR V dans la mesure où il y avait des concurrents et où il y avait un progrès avec cette forme qui ne paraissait pas suffisant pour un ASMR IV. Cela ne va pas plus loin. Nous avons valorisé le produit. Nous avons insisté dans la stratégie sur le fait que réellement il y avait un avantage avec ce médicament qui pouvait être utilisé plus facilement chez l'enfant.

Voulez-vous ajouter quelque chose ?

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> BRAGUER.**- Il est vrai que je ne sais pas si cela mérite un ASMR IV, mais je suis sensible au dosage plus précis que permet ce comprimé à 100 mg sécable, par rapport au sachet de SABRIL de 500 mg. Pour un gamin de 7 kg, c'est un sachet et la moitié d'un sachet que l'on va mettre dans l'eau et on va donner un demi-verre. C'est moins précis. Cela va plus loin que de dire que c'est une forme pédiatrique. Le SABRIL existait en 100 mg, on ne se poserait pas de question. Pour avoir fait faire beaucoup de dosages adaptés à la pédiatrie, aux petits enfants, c'est un plus. De là à dire que cela mérite un ASMR IV, j'aimerais, mais je ne suis pas sûre.

**M. le D<sup>r</sup> BIRGE.**- Que dit la doctrine si on a déjà donné quelque chose qu'un ASMR V pour un changement de galénique, une formulation pédiatrique ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.** C'est la présentation. Ce n'est pas un changement de mode d'administration.

**M. le D<sup>r</sup> BIRGE.**- Ce n'est que la formulation pédiatrique d'un produit qui existe déjà. A-t-on déjà donné un ASMR V pour cela ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Vous prévoyez dans la doctrine la possibilité de donner une ASMR IV pour commodité d'emploi, mais j'ai entendu que le laboratoire était contre le fait qu'on puisse dire qu'il s'agit d'une commodité d'emploi.

**M. le P<sup>r</sup> THIERRY.**- On peut le mettre quand même.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Il s'agit d'une amélioration majeure des conditions de soin démontrées ou attendues par la CT. Un focus est fait. Les améliorations potentielles des conditions de soin liées par exemple à de nouvelles modalités d'administration, de galénique, de suivi sont prises en compte par la CT dans ses évaluations. Elles peuvent conduire à une valorisation de l'ASMR quand une modification majeure des conditions de soin en termes

d'amélioration du parcours, de diminution des hospitalisations, amélioration de l'observance... est démontrée ou attendue par la Commission.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Diane, je croyais que dans les pharmacies hospitalières, il y avait des balances et que l'on pouvait diviser les sachets avec une règle de trois. Est-ce que ce ne serait pas le cas avec le SABRIL ?

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> BRAGUER.**- C'est en ville. Les mamans mettent les demi-sachets. On peut mettre dans l'eau et donner un demi-verre.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Il faut prendre en considération que l'on traite un ou deux ans. L'amélioration de la qualité de la posologie apportée, est-ce que cela va modifier fondamentalement le risque au bout d'un ou deux ans ? Je pense que la présentation que l'on nous a faite a été, en particulier avec le président, un peu dramatisée, mais quand même je pense que démontrer que l'un va amener une diminution du risque par rapport à l'autre, nous ne pourrons jamais le faire. C'est indémontrable.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Pour répondre à la question sur les exemples, j'avais en tête un exemple. Vous direz si on est dans la même situation. En février 2019, pour CUPRIOR, dans la maladie de Wilson, c'était pareil dans le sens où c'était un statut de médicament hybride. En ce sens, c'est la même chose. Vous avez conclu à un ASMR V compte tenu de l'absence de données cliniques d'efficacité ou de tolérance par rapport au médicament de référence, la TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE UNIVAR. Par contre, vous avez considéré que le médicament avait un ISP, puisque cela correspondait aux besoins de mise à disposition d'une nouvelle spécialité à base de trientine en France qui était disponible en pharmacie d'officine, qui se conservait à température ambiante, et donc qui améliorerait considérablement le parcours de santé et de vie des patients sans dégrader la morbi-mortalité dans la mesure où l'alternative était en ATU et se conservait au frigidaire.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- CUPRIOR, c'était contre un médicament qui se garde en frigidaire, qu'il fallait aller chercher tous les mois en pharmacie centrale, en ATU, contre un médicament qui s'achète en pharmacie. La commodité d'emploi est différente.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Vous avez voté du V.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- Je me pose la question de l'intérêt d'une adaptation fine des doses quand la dose standard est de 100 mg/kg, ce qui paraît assez empirique, et dont l'établissement même... Y a-t-il des études de dose au cours de l'historique de cette prise en charge ? Je me pose la question du bénéfice même de cette adaptation des doses.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous passons au vote. L'ASMR est actuellement de V. Le laboratoire revendique un ASMR IV, qui est pour ?

*(Il est procédé au vote.)*

Mercredi 5 juin 2019

16

ASMR IV : 2 voix

ASMR V : 17 voix

Merci beaucoup.

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.-** Nous adoptons ?

**M. LE PRÉSIDENT.-** Oui. Merci Beaucoup. Françoise prend ma succession.

*(M. Thuillez quitte la séance.)*

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