



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 novembre 2019

seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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. NAMUSCLA – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer aux débats et au vote.

██████████, pour la HAS.- NAMUSCLA, c'est une demande d'inscription sur les deux listes pour cette spécialité en gélule à base de mexilétine, indiqué dans le traitement symptomatique de la myotonie chez les patients adultes atteints de troubles myotoniques non-dystrophiques. C'est un médicament orphelin et soumis à prescription hospitalière.

Il existe déjà une spécialité à base de chlorhydrate de mexilétine, MEXILETINE AP-HP, qui a la même indication que NAMUSCLA et une indication supplémentaire dans les dystrophies myotoniques.

Je rappelle les conclusions de la Commission en 2011 sur MEXILETINE AP-HP. La Commission avait estimé que le SMR était modéré dans les myotonies non dystrophiques ou congénitales sans atteinte cardiaque et faible dans les dystrophies myotoniques. L'amélioration du service médical rendu était modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des myotonies non dystrophiques ou congénitales sans atteinte cardiaque, et mineure (ASMR IV) dans les dystrophies myotoniques de type 1 ou 2 chez lesquels une atteinte cardiaque est fréquente.

Pour NAMUSCLA, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau III comme MEXILETINE AP-HP dans la prise en charge de la maladie des troubles myotoniques non-dystrophiques.

Ces syndromes se manifestent par une difficulté à la décontraction musculaire. Il existe des médicaments qui n'ont pas l'AMM mais qui sont recommandés comme des médicaments à base de carbamazépine, de phénytoïne et également l'acétazolamide. Ces médicaments ont été considérés comme comparateurs cliniquement pertinents.

Dans son dossier, le laboratoire a fourni trois études cliniques : une étude de phase III randomisée en double aveugle et cross-over, comparative versus placebo. C'est l'étude MYOMEX qui n'est pas publiée. Il a fourni deux études cliniques de phase II également versus placebo. Il a fourni également une analyse rétrospective d'une cohorte, dont les résultats n'ont pas été intégrés dans le document préparatoire, car il s'agit d'une étude rétrospective basée sur un seul centre à Londres.

Pour ce dossier, vous avez reçu la contribution de l'AFM Téléthon et j'ai fait appel à Philippe Corsia dont vous avez reçu le rapport. Je vais en lire des extraits.

Il rappelle que la mexilétine, initialement indiquée dans les troubles du rythme cardiaque, bloque l'entrée de sodium dans les canaux sodium-dépendants et améliore ainsi la relaxation musculaire qui est défaillante dans les myotonies. C'est par ce mode d'action que cette molécule est prescrite depuis de nombreuses années dans cette indication. Jusque-là les patients atteints pouvaient être traités par la MEXILETINE-APHP. L'arrêt de sa production conduit à envisager une alternative thérapeutique parmi laquelle le NAMUSCLA 167mg apparaît comme un bon candidat.

Concernant l'analyse des études, trois études étaient prospectives (deux de phase II et une de phase III). Les patients inclus dans ces études présentaient une myotonie non dystrophique confirmée, dans la majorité des cas par la génétique moléculaire. L'évaluation de l'efficacité se faisait à partir d'une échelle graduée de 1 à 100 mm ou de 1 à 9. Ces trois études ont montré un effet positif net de NAMUSCLA sur la rigidité musculaire comparativement à l'effet mesuré sous placebo.

L'évaluation portait également sur d'autres critères subjectifs (douleur, fatigue) et aussi sur la qualité de vie à partir d'une échelle adaptée aux affections neuromusculaires. Peu de paramètres objectifs ont été intégrés dans ces différentes études.

Ces études ont inclus de faibles cohortes de patients qui s'expliquent par une faible prévalence de cette pathologie.

En conclusion, les critères diagnostiques sont conformes et adaptés à la pratique. Les critères de jugement sont majoritairement subjectifs, mais l'évaluation en double aveugle avec cross-over entre les groupes après une période de wash-out justifie de considérer le design des études et les critères de jugement pertinents. Le faible effectif des échantillons peut limiter la pertinence des résultats, mais il est difficile de réaliser des essais cliniques sur de grandes cohortes compte tenu de la faible prévalence et des difficultés diagnostiques.

Les différences observées sont pertinentes en termes de quantité d'effet et atteignent le seuil de significativité nécessaire pour être considérées comme le reflet d'un effet.

En ce qui concerne la tolérance, la sécurité d'emploi et la tolérance sont en faveur de la prescription de la prescription de la mexilétine. Les effets indésirables constatés dans ces différentes études peuvent être considérés comme mineurs : il s'agissait de troubles gastro-intestinaux et d'asthénie. Un événement indésirable grave a été rapporté dans une étude mais réversible à l'arrêt du traitement (c'était une éruption cutanée). Aucun décès n'a été attribué à la prise de MEXILETINE.

Compte tenu de son mode d'action, une précaution particulière est à apporter aux patients ayant des troubles de la conduction cardiaque.

En conclusion, le Professeur Corcia signale la myotonie est un symptôme invalidant qui est une impactant le quotidien des patients atteints. À ce jour, il n'existe pas de traitement curatif reconnu. Le NAMUSCLA a démontré dans trois études prospectives en double aveugle contre placebo avec un cross-over entre les deux groupes de patients, un effet statistiquement significatif sur la rigidité évaluée de façon subjective à partir d'une échelle analogique et aussi sur des critères secondaires dont la qualité de vie.

La bonne tolérance et la faible sévérité des événements indésirables rapportés sont en faveur du bénéfice de la proposition de prescription du NAMUSCLA dans cette indication.

La population cible est estimée à 600 patients environ.

Enfin, l'effet du traitement sur la prise en charge globale de la pathologie est important en ayant un effet positif sur le handicap par la diminution de l'état de dépendance des patients envers leur entourage notamment.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci [REDACTED]. Un commentaire Michel ?

M. le P^r CLANET.- En neurologie, la myotonie, c'est deux cadres différents. Le premier cadre, c'est la myotonie avec dystrophie musculaire. La myotonie, c'est une difficulté à la décontraction musculaire : vous fermez le poing et vous ne pouvez plus l'ouvrir ou il faut plusieurs secondes. C'est pareil sur les mâchoires.

Il y a deux circonstances dans lesquelles cela apparaît : les dystrophies musculaires avec myotonie, maladie de Steinert ou PROMM dans laquelle le symptôme ne résout pas la maladie. Puis il y a toutes les autres myotonies, la maladie de Thomsen ou les autres paramyotonies, notamment congénitales, dans lesquelles il y a une sensibilité au froid, etc. Là, le symptôme résume la maladie avec l'association souvent avec des contractures, etc. Il y a une prise en charge à la fois symptomatique. La mexilétine, on la connaît depuis longtemps. On utilisait aussi des antiépileptiques, etc. Mais la mexilétine était utilisée hors AMM puis AP/HP. Ensuite, il y a une prise en charge de l'hygiène de vie, etc.

Dernier point, ce sont des canalopathies génétiques prises en charge aujourd'hui par des centres de référence. Il y a un réseau de centres de référence des canalopathies dans lesquels ces affections sont prises en charge. Je me suis fait confirmer hier, j'ai rappelé l'expert Corcia et un collègue, responsable de la filière des canalopathies : la primo-prescription de ce médicament doit être dans un centre de référence, non seulement pour expliquer comment fonctionne le médicament, mais aussi pour que les patients puissent avoir la possibilité d'être pris en charge par un accompagnement avec toutes les possibilités proposées aujourd'hui.

M. le P^r DAUBERT.- Les cardiologues connaissent bien ce produit qui a été d'abord utilisé comme antiarythmique. C'est un bloqueur sodique qui dans la classification est en classe IIB. C'est un piètre antiarythmique. Nous l'avons abandonné assez rapidement, d'autant plus qu'il n'était pas bien toléré sur le plan digestif et neurologique central.

Je découvre aujourd'hui qu'il est aussi proposé dans la myotonie. C'est un produit qui est intrinsèquement un bloqueur sodique. Donc, il y a un effet dépresseur sur les cardiomyocytes et des propriétés physiopathologiques très particulières, en particulier les troubles de conduction. J'ai été surpris de voir que dans l'essai clinique, il n'y avait pas de regard particulier sur la tolérance cardiaque. Il y avait quelques troubles de conduction, mais c'était parmi tous les autres effets indésirables. Il n'y avait pas de regard particulier sur la tolérance cardiaque, ce qui m'a étonné.

M. le P^r CLANET.- Dans l'utilisation de la mexilétine au quotidien, la première chose que l'on faisait, c'était de demander l'avis du cardiologue.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'essai clinique n'en a pas tenu compte, mais les utilisateurs le font.

M. le P^r GUEYFFIER.- C'est peut-être à rappeler.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est fait par l'expert et c'est dans le RCP.

Il y a l'association de patients.

M. Le P^r THIERRY.- C'est l'AFM Téléthon. Ils répercutent dans la contribution une vingtaine de personnes qui ont pris ce médicament dans le cadre de l'étude MYOMEX. C'est assez bien décrit en termes cliniques pour l'amélioration de la mexilétine.

En conclusion, pour faire vite, l'étude MYOMEX permet de réduire rapidement et fortement la raideur musculaire et améliore la qualité de vie. C'est cette étude qui a permis à Lupin avec un contrat entre l'AFM-Téléthon et l'AP-HP de déposer l'AMM européen. Mais Lupin ne l'a déposé que dans...

M. le P^r CLANET.- Ce n'est pas déposé dans les dystrophies myotoniques. Je crois que cela est toujours utilisé dans le cadre d'une RTU pour les dystrophies myotoniques chez les patients jeunes.

M. Le P^r THIERRY.- L'AFM-Téléthon dit OK mais demande l'introduction d'une RTU pour les dystrophies myotoniques.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

M^{me} le D^r DEGOS.- Une fois dit cela, pouvez-vous voter ?

La firme demande un SMR important et une ASMR III. Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité (15 voix).

Le SMR important est voté. Qui est pour l'ASMR III revendiqué par la firme ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 1 voix

ASMR IV : 14 voix

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci beaucoup.