



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 décembre 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 – Audition

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

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous attendons le laboratoire qui arrive.

(Les représentants de Lupin Europe GmbH entrent en séance.)

M^{me} DEGOS, Présidente.- Bienvenue au laboratoire qui présente NAMUSCLA. [REDACTED] va détailler les éléments principaux du dossier.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour le laboratoire, pour que vous soyez au courant, de nombreux membres sont au téléphone. On vous demande de parler dans le micro pour qu'ils puissent vous entendre et de les aider à suivre la présentation en indiquant « slide 2 », « suivante ». Si vous pouvez faire au mieux pour que les membres puissent suivre et, du coup, que la discussion puisse être la plus percutante possible. Merci.

M^{me} DEGOS, Présidente.- [REDACTED] à vous.

[REDACTED], **pour la HAS.**- La Commission a examiné NAMUSCLA, gélule à base de mexilétine, dans le cadre d'une demande d'inscription sur les deux listes, dans le traitement symptomatique de la myotonie chez les adultes atteints de troubles myotoniques non-dystrophiques.

Dans un avis du 6 novembre 2019, elle a octroyé un SMR important et une ASMR mineure, de niveau IV, dans la prise en charge de la maladie. Cela reposait notamment sur les résultats de trois études cliniques, une étude de phase III et deux phases II, qui ont montré un bénéfice clinique de la mexilétine en comparaison au placebo sur un critère subjectif, la rigidité musculaire, qui était le critère de jugement principal de l'étude, du caractère exploratoire des résultats portant sur des critères objectifs qui étaient évalués comme des critères de jugement secondaires non hiérarchisés et du profil de tolérance apparaissant favorable sur la base des données disponibles.

Dans son dossier, le laboratoire revendiquait un SMR important et une ASMR de niveau III dans la stratégie de traitement.

Je leur laisse la parole.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Vous avez la parole pour un quart d'heure. Vous vous présentez.

M^{me} le D^r VICART pour Lupin Europe.- Bonjour. Je suis le Docteur Savine Vicart. Je suis clinicienne et responsable du centre de référence des canalopathies musculaires à Paris. J'ai été sollicitée par le laboratoire Lupin pour répondre au mieux aux questions soulevées par l'avis de la Commission de la Transparence d'octobre novembre.

M. MAIS* pour Lupin Europe.- Docteur Mais*, directeur de la société Accelys, mandatée par Lupin pour la rédaction du dossier HAS.

Une intervenante.- Je suis responsable des affaires médicales.

Un intervenant.- (*inaudible 2:34*).

M^{me} le D^r VICART pour Lupin Europe.- Je vais d'abord faire un point sur les syndromes myotoniques non dystrophiques. Ce sont des maladies génétiques rares qui débutent dans l'enfance, l'adolescence voire la toute petite enfance pour certains, et se manifestent par un symptôme, la myotonie, correspondant à une difficulté de décontraction musculaire. Les patients n'ont pas de problème pour contracter leur muscle, mais ils vont avoir une lenteur à la décontraction, conduisant à des accès de raideur musculaire, pouvant aller jusqu'à des blocages complets et des crampes douloureuses.

La myotonie a des caractéristiques très variables d'un patient à l'autre mais aussi, pour un même patient, d'un moment à l'autre en termes de sévérité, durée, fréquence et facteur déclenchant.

Diapositive suivante, il y a deux grands phénotypes bien établis. On a un troisième qui est plus rare et que je ne vais pas détailler aujourd'hui. Le premier, c'est la myotonie congénitale. La myotonie est maximale à l'initiation du mouvement, d'autant plus que celui-ci a été précédé par une période d'immobilité. Plus la personne va faire les gestes et continuer dans son mouvement, plus la myotonie va disparaître. « Disparaître », c'est un peu fort. Elle va s'améliorer. Elle ne disparaît jamais complètement pour la plupart des patients. La gêne que cela va occasionner prédomine nettement sur les membres inférieurs. Même si elle est présente aux mains et au visage, mais la plainte des patients se focalise beaucoup sur leurs jambes, avec comme exemple des patients qui disent qu'ils sont restés assis un certain temps ou debout sans bouger un certain temps, le fait de se remettre en route par marcher, le premier pas entraîne une contraction et un blocage des membres inférieurs, qui peut aller jusqu'à la chute. Ils chutent en bloc comme des statuts. Petit à petit, quand ils vont marcher, ce sera comme un robot et cela va s'améliorer.

Si la marche est interrompue par quoi que ce soit (ils sont dans la rue, ils doivent traverser et le feu est rouge), s'ils s'arrêtent, les muscles se refroidissent et quand il faut recommencer, cela se bloque avec le blocage au milieu du passage piéton voire la chute avec la dangerosité de ce type de situation. Nous comprenons.

Comme facteur aggravant pour la myotonie congénitale, on a le fait de rester immobile (que les muscles ne soient pas échauffés), le froid (car on a tendance à se contracter), le stress et les facteurs hormonaux (grossesse ou cycle menstruel).

À côté, il y a un autre phénotype, la paramyotonie congénitale. On parle de paramyotonie pour une myotonie dite paradoxale, presque en miroir de ce qui se passe pour la myotonie congénitale. La raideur est présente à l'initiation du mouvement mais va s'aggraver au fur et à mesure que le patient répète le mouvement. La gêne prédomine sur le visage et les membres supérieurs, même si elle est présente aux membres inférieurs. Un autre facteur en plus de l'effort est très important chez ces patients, le froid.

J'ai dit que pour les myotonies congénitales, le froid est un facteur aggravant, mais pour les paramyotonies congénitales, ils sont dramatiquement aggravés. Je donne deux exemples. Le

premier concerne les jeunes enfants qui vont en cours sans mettre les gants. De retour en classe, ils sont complètement crispés et ont l'impossibilité d'utiliser les mains : écrire, tourner les pages du livre, pendant de quelques minutes à deux heures. Quand les mains se réchauffent, la raideur disparaît, mais si la raideur a été très importante avant, elle laisse place à une crise de faiblesse. Les mains sont toutes molles et ils ne peuvent pas plus les utiliser pendant une, deux ou trois heures.

Un autre exemple est un exemple qu'une famille m'a rapporté en consultation. Ils étaient en vacances l'été en montagne. Ils participaient à une descente en canoë sur une rivière de montagne. Il y avait deux patients de la même famille dans le canoë. Le canoë s'est renversé. Ils sont tombés dans une eau très froide. Là, contracture généralisée ! Ils n'ont pas pu bouger. Ils auraient pu se noyer. Mais un autre canoë a pu les sauver. C'est pour montrer l'extrême sensibilité au froid de ces pathologies.

Dans les autres facteurs aggravants, il y a le fait d'être à jeun, le stress et les facteurs hormonaux.

Sur la diapositive suivante, je vous ai fait une photo des activités de la vie quotidienne qui peuvent être entravées par cette raideur. Si ça touche les membres inférieurs, on comprend bien que cela gêne la marche, la course, la montée des escaliers qui, pour la plupart des patients, se fait marche par marche avec l'aide de la rampe. Quand cela touche les membres supérieurs, cela entrave les activités comme la toilette (quand nous avons mes mains raides, nous avons du mal à appuyer sur le tube de dentifrice pour le mettre sur la brosse à dents), se vêtir, les petits gestes comme boutonner, léger, l'écriture, le fait de tourner une clé dans une serrure, tous les gestes un peu répétitifs avec les mains (éplucher, manipulation des couverts, ouvrir un bouchon de bocal, de bouteille ou un blister de yaourt ou de médicament, cela peut être compliqué).

Quand la myotonie touche le visage, elle peut toucher les mâchoires avec des difficultés pour mastiquer surtout quand les aliments sont durs. Avec l'extrême sensibilité au froid, il peut y avoir l'impossibilité de manger des aliments froids sans que la langue, les lèvres et les joues se contractent avec des difficultés pour poursuivre l'alimentation et envoyer le bord alimentaire vers l'arrière, voire des blocages au niveau de la déglutition.

Il peut y avoir des difficultés pour articuler et au niveau des muscles oculomoteurs avec une lenteur qui, au mieux, amène un flou visuel mais pouvant aller jusqu'à un strabisme et une vision double.

Sur la diapositive suivante, je vais repartir des remarques qu'a pu faire la Commission de la Transparence. Elle a jugé que l'amélioration du service médical rendu était mineure et a proposé un ASMR IV dans la stratégie de traitement symptomatique de la myotonie chez les patients adultes atteints de myotonie non dystrophique.

Je refais un point sur comment se positionnait le NAMUSCLA. Il arrive en remplacement de la mexilétine AP-HP, qui est exactement la même molécule, qui a eu une AMM française en 2010, nouvelle indication pour la mexilétine, pour le traitement symptomatique des syndromes myotoniques. À l'époque, l'AMM a été décernée sur un usage médical bien établi malgré une bibliographie assez maigre à l'époque. L'ASMR pour les myotonies non

dystrophiques avait été donnée avec un ASMR III. Aujourd'hui, est amenée la même molécule à la discussion. Depuis 2010, la bibliographie a été beaucoup plus étoffée avec quatre études montrant l'efficacité du médicament dans cette indication : trois études qui sont publiées et une quatrième que nous avons faite en France, dans laquelle j'étais investigateur principal, et dont les résultats sont en cours de publication.

Toutes les études ont été versées au dossier et amènent des résultats supplémentaires en faveur de l'efficacité du médicament par rapport à la première discussion de 2010. Du coup nous pensons que la revendication du maintien de l'ASMR III est légitime compte tenu des résultats cliniques des études versées au dossier.

Diapositive suivante. La Commission a considéré que dans ces études, le critère d'évaluation principal de l'efficacité au traitement était un critère subjectif. Du coup, elle a considéré que la réponse de la mexilétine était partielle sur le résultat identifié et que les critères objectifs n'ont été pris que comme des critères d'évaluation secondaire. La Commission a donc considéré que les résultats étaient exploratoires.

Pour expliquer le rationnel et la pertinence du choix d'un tel critère principal d'évaluation de l'efficacité du traitement, c'était une échelle d'auto-évaluation. Pour toutes les études versées au dossier, c'est un tel critère qui a été choisi comme critère principal.

Quand ces études ont été designées et mises en place, et c'est encore le cas aujourd'hui, il n'existe aujourd'hui aucun outil d'évaluation clinique standardisé validé pour l'évaluation de la myotonie. C'est déjà un peu compliqué de mettre en place ce type d'étude et d'avoir suffisamment de patients pour valider un outil, puisque nous sommes dans le cadre de maladies rares. En plus, pour la myotonie, en particulier, c'est un syndrome très complexe, variable et fluctuant, pouvant toucher des parties différentes du corps d'un patient à l'autre et même, pour un même patient, des parties différentes d'un moment à l'autre de sa vie. La myotonie apparaît ou disparaît ou s'aggrave à l'exposition de certains facteurs. Choisir des critères objectifs ne remplit pas complètement la mission puisque les résultats peuvent être variables d'un moment à l'autre pour un même patient.

Diapositive suivante. C'est pourquoi le choix a été fait d'aller plus vers des critères d'auto-évaluation de la sévérité en vie réelle par les patients eux-mêmes, tout cela étant basé également sur ce qu'ils connaissaient déjà pour l'évaluation d'autres symptômes variables et fluctuants, comme la douleur, avec un certain nombre d'études qui reprennent des échelles d'auto-évaluation comme critère principal pour montrer l'efficacité du traitement, des études bien validées, en particulier pour la douleur dans le cancer. C'est le parallèle que l'on pouvait faire.

En plus, nous sommes à l'heure des PRO. On nous demande d'utiliser de plus en plus ce genre d'échelles d'évaluation. Puis, un dernier point, les échelles d'auto-évaluation remplies par le patient permettent d'éviter les biais d'interprétation par un évaluateur.

Quand je suis en face d'un patient et que je l'examine en consultation, il m'arrive de temps en temps de ne pas arriver à mettre en évidence le phénomène myotonique, parce qu'il fait chaud, parce qu'ils se sont reposés en salle d'attente. Un patient en vie réelle, s'il travaille en extérieur, s'il a un travail physique ou s'il est stressé, aura un retentissement énorme de la

maladie dans sa vraie vie, alors que je dirai qu'il n'est pas très gêné sur le plan clinique à l'examen.

Pour l'étude MYOMEX faite en France, nous avons pris le choix d'une EVA en portant l'hypothèse qu'en montrant une réduction de plus de 50 % de l'EVA après traitement par rapport à la baseline, nous pouvons dire que le traitement était efficace, sachant que cela nous permettait de ne pas passer à côté de l'effet placebo.

L'étude MYOMEX, faite en France.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il vous reste à peine une minute de temps de parole.

M^{me} le D^r VICART pour Lupin Europe.- C'était une étude pour au moins montrer l'EVA. Je suis un peu perturbée. J'ai passé trois diapositives. Ce sont les résultats des scores d'EVA individuels présentés selon la séquence de traitement et en fonction des diagnostics qui montrent un écart moyen en valeur absolue de -42 mm de l'EVA sous mexilétine versus -9 mm sous placebo. Là, c'est plus visuel avec une réduction moyenne de plus de 51 % du score d'EVA sous mexilétine versus 12 % sous placebo.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Présentez calmement... On vous donne cinq minutes, mais il faut que ce soit clair.

M^{me} le D^r VICART pour Lupin Europe.- L'EVA montre significativement une efficacité avec une réduction de plus de 50 % en moyenne du score EVA sous mexilétine par rapport à la baseline. C'est plus flagrant avec les médianes avec une diminution de -78 % du score EVA médian versus -2 % sous placebo.

Un autre critère d'efficacité choisi, qui était un critère plus objectif et qui n'était pas exploratoire à ce moment-là, est le test de la chaise. Nous demandons aux patients de se lever, de faire le tour de la chaise et de se rasseoir et nous chronométrerons. Les temps enregistrés lors de ce test étaient significativement plus courts après traitement par mexilétine comparé à la baseline que par le placebo avec un gain de deux secondes pour faire cet exercice.

Il a été évalué l'effet sur la qualité de vie avec une échelle INQoL, validée dans les canalopathies musculaires. Ce n'est pas une mesure exploratoire. Elle a montré un effet de traitement sur tous les items de l'échelle, exceptés le dernier, avec un effet sur la qualité de vie de façon significative.

En conclusion, l'étude MYOMEX a montré que la mexilétine apportait un bénéfice significatif sur la myotonie des patients avec une efficacité significative prouvée sur tous les critères d'évaluation choisis, sauf un, l'électromyogramme, qui était une mesure exploratoire. Le but était d'évaluer si cet outil pouvait être pertinent dans l'évaluation future d'un effet d'un traitement. C'était une mesure exploratoire. Cela n'a pas montré d'efficacité significative, mais cela montre quand même une tendance à prévenir la chute des amplitudes des potentiels d'action.

C'est reflété par l'impression globale d'efficacité déclarée par les patients et les investigateurs. D'ailleurs, les patients ont déclaré également qu'ils avaient préféré la période

sous mexilétine à 80 %. Tous les patients exceptés deux ont demandé à poursuivre le traitement à la fin de l'étude.

Toutes les conclusions de l'étude MYOMEX vont dans le même sens que les résultats publiés dans les études de phase III en 2012, 2015 et 2018. Pour les patients inclus dans mon site, c'était la moitié des patients de l'étude. Il y avait 12 patients, je continue à en suivre 8, puisque 3 ont déménagé et 1 est décédé. Sur les 8, à plusieurs années de la fin de l'étude, ils continuent le traitement et souhaitent le continuer grâce au bénéfice retiré.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci. Simplement entre 2010 et 2019, la Commission a établi des règles concernant l'attribution des ASMR et ceci explique la différence entre l'ASMR III obtenue en 2010 et l'ASMR IV attribuée récemment. Il y a eu une réévaluation des critères par la Commission.

Qui a des questions à poser ?

M. Le P^r GUILLOT.- En attendant que Michel se reconnecte. Merci pour la présentation de cette maladie qui est une maladie rare...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La chambre de téléconférence a été coupée.

M. le P^r CLANET.- Juste à la fin de la présentation.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, du coup, Bernard commence à la première question ou si Michel veut intervenir.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Michel.

M. le P^r CLANET.- Je voulais simplement d'abord dire que le fait que la Commission de transparence ait reconnu qu'il s'agit d'un ASMR IV démontre que l'on considère que ce médicament apporte incontestablement un effet thérapeutique que nous avons reconnu.

J'ai quelques points à souligner. D'abord un point souligné un peu partout dans l'ensemble des études qui portent sur les nombres limités de patients. Nous comprenons très bien, dans le contexte. C'est la difficulté à maintenir le placebo, puisque j'ai l'impression que dans toutes les études, et quand on fait une analyse et que l'on demande aux gens s'ils avaient le placebo ou le médicament, ils reconnaissent tous les périodes avec le médicament plutôt que le placebo en particulier par les effets indésirables gastro-intestinaux et peut-être aussi par l'effet du médicament.

Je souligne la pertinence de l'effet : quel est le seuil d'efficacité sur l'échelle et le bénéfice que vont tirer les patients en vie réelle ? C'est ma deuxième interrogation.

Un point qui nous a amenés aussi à donner un ASMR IV au lieu d'un ASMR III, c'est que toutes les études sont des études de court terme qui montrent qu'il y a un effet du médicament, mais la question qui se pose sur une maladie qui dure une vie est de savoir comment cette efficacité se maintient avec le temps. Nous n'avons pas de données sur ce sujet. Et quelle est la tolérance à long terme de ce médicament chez ces patients qui vont probablement l'utiliser pendant de nombreuses années ?

J'ai pu voir des patients avec des interruptions de médicament, puisque nous savons déjà que la mexilétine était déjà utilisée.

Voilà mes interrogations et mes questions.

M^{me} le D^r VICART pour Lupin Europe.- Pour reprendre la fin de mon intervention, j'ai donné mon suivi de patients dans l'étude. Je pense que vous n'étiez plus connecté. Ce n'est pas publié, car cela ne concerne que huit patients. Nous sommes à plus de huit ans de l'arrêt de l'étude. Les huit patients continuent le médicament et demandent surtout à ne pas l'arrêter. Ils ont vécu déjà l'arrêt de commercialisation entre Boehringer et l'AP-HP de façon très négative et très stressée. Ils sont très inquiets de cela. Ils demandent à continuer.

Pour les effets secondaires rapportés, je n'ai pas trop parlé de la tolérance. Je me suis focalisée sur l'efficacité, mais dans l'étude, je suis d'accord, c'est sur un court terme. Mais ces patients n'ont pas plus d'effets secondaires aujourd'hui et le supportent toujours relativement bien hormis les effets secondaires déjà connus et connus déjà avant, puisque le médicament avait une AMM cardiologique depuis de nombreuses années auparavant.

Les données de safety, nous les avons depuis longtemps. À long terme, il n'y a pas de problème de safety pour ce médicament, je pense.

Après, je ne me souviens plus de toutes vos remarques. Pour le pourcentage d'amélioration à partir duquel nous pouvons considérer que le traitement est efficace, c'est vrai que rien n'a été évalué pour ces échelles visuelles analogiques. C'est pourquoi nous avons décidé, pour vraiment démontrer l'efficacité du produit, de choisir le cut-off à 50 % d'amélioration. Si nous avons une EVA qui diminue de 50 % par rapport à la baseline, nous ne pouvons pas considérer qu'on est dans le cadre d'un effet placebo et nous sommes bien dans l'efficacité du traitement. C'est pourquoi nous avons mis une diminution de 50 % et non pas 10 ou 20 %, qui devrait presque être suffisante pour démontrer l'efficacité du médicament. Nous l'avons montré dans l'étude. On est à plus de 50 % d'amélioration.

M. le D^r MAIS* pour Lupin Europe.- Sur la tolérance...

M^{me} DEGOS, Présidente.- Répondez sur la tolérance, mais votre temps de parole est très avancé.

M. le D^r MAIS* pour Lupin Europe.- Sur la tolérance, nous avons passé quatre rapports périodiques dans le dossier qui n'ont pas identifié de signal particulier.

M. le D^r DAUBERT.- Vous avez fait l'histoire cardiologique du médicament. Les pathologies dont vous parlez théoriquement ne comportent pas d'atteinte cardiaque, encore que l'on ne connaisse pas l'histoire naturelle sur le long terme, mais le médicament que vous utilisez a été introduit comme thérapeutique il y a plus de 40 ans comme antiarythmique. Comme tous les bloqueurs sodiques, ce médicament a un effet négatif qui n'est pas très marqué mais qui est réel expérimentalement et qui peut aggraver les troubles de conduction et avoir des effets pro-arythmiques.

Vous avez parlé beaucoup d'efficacité, pas tellement de tolérance, en particulier de tolérance cardiaque. Je voudrais savoir comment en pratique, vous géreriez ce risque cardiaque qui est faible mais certain.

M^{me} le D^r VICART pour Lupin Europe.- En fait, dans la pratique, nous demandons avant l'introduction du traitement un bilan cardiologique auprès d'un cardiologue qui nous donne l'accord pour être sûr qu'il n'y a pas de problème cardiaque et qui n'aurait absolument rien à voir avec la maladie. On éclaire sur la maladie. Elle ne touche pas le muscle cardiaque, même sur l'évolution plus tard. Nous connaissons cette maladie depuis longtemps sur le plan clinique, moins longtemps sur le plan génétique, mais sur le plan clinique sont décrites depuis plus d'un siècle. Il n'y a absolument aucune atteinte cardiaque associée à ces maladies, même dans l'évolution.

Le fait d'avoir un avis cardiologique avant, autorisant la mise sous traitement, c'est pour s'assurer qu'il n'y a pas de contre-indication. Après, il y a un avis cardiologique régulier, pour être sûr que n'apparaissent pas d'autres pathologies intercurrentes qui viendraient faire qu'on ne pour ne pas continuer le médicament. C'est bien demandé par l'AMM européenne. Pour l'étude MYOMEX, nous avons des ECG réguliers, que les patients faisaient à partir de chez eux à partir d'un petit boîtier. Il n'y a pas eu de différence significative sur aucun des ECG pratiqués tout au long de l'étude, donc une très bonne tolérance cardiaque.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres questions ?

Merci. Nous allons discuter entre nous.

(Les représentants de Lupin Europe quittent la séance.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Avant de recommencer la discussion, nous allons faire le check de qui est au téléphone.

Michel est là. Valérie est là ?

M^{me} le D^r GARNIER.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Serge ?

M. le D^r KOUZAN.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons entendu Jean-Claude. Patrick ?

M. le P^r DUFOUR.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Y a-t-il d'autres personnes au téléphone ?

(Réponse négative)

C'est parfait.

M. le P^r CLANET.- Je considère qu'incontestablement (mais nous le savons déjà depuis longtemps), la mexilétine est un médicament proposé dans le traitement des myotonies.

D'autres types de médicaments sans AMM ont été proposés notamment certains antiépileptiques par leur effet sur les canaux sodiques.

La question qui se pose et à laquelle elle a un peu répondu, c'est qu'incontestablement, il y a un effet, mais chez ces patients, quelle est l'importance de l'effet thérapeutique dans la vie quotidienne et sur le long terme ? Comment passer d'une étude de quatre semaines à une étude de toute une vie ? Je trouve que l'on manque un peu de données sur le sujet. Nous reconnaissons un bénéfice sur le traitement. Il y a aussi les problèmes cardiaques sur le long terme. Je pense qu'avec un ASMR IV, on reconnaît l'efficacité du produit et en même temps les incertitudes que l'on a sur l'utilisation à plus long terme dans une indication qui reste une indication de niche.

M. Le P^r GUILLOT. - Ma question en attendant que cela se rebranche était sur le long terme. C'est un traitement très suspensif. Leur wash-out du cross-over est de quatre à huit jours. Le laboratoire reconnaît qu'au bout de huit jours, il n'y a plus d'effet du traitement. Ce traitement sera pris à vie. Sur le long terme, nous avons peu de données. Dans le dossier, une étude est en cours. Nous devons avoir les résultats en 2025. Est-ce une durée d'un an ? De cinq ans ? Je ne sais pas. Le IV valorise bien le produit. Quand nous serons rassurés sur l'absence de perte d'efficacité à long terme et l'absence de signaux de tolérance inquiétants à long terme, nos successeurs pourront sûrement le valoriser de façon supérieure.

M. le D^r BLONDON. - La mexilétine était commercialisée par l'AP-HP jusqu'à présent. Dans cette forme-là, elle avait un ASMR qui avait été reconnu précédemment, un ASMR III. Là, c'est un changement de commercialisation. Nous avons plutôt des datas supplémentaires par rapport à ce qu'il y avait dans le dossier. C'est vrai que c'est un peu étonnant. Je comprends l'interrogation du laboratoire d'avoir une dégradation de l'ASMR par rapport à initialement.

M^{me} DEGOS, Présidente. - Nous avons expliqué au laboratoire qu'entre 2010, date de l'ASMR III, et maintenant, il y a eu une doctrine de la Commission de la Transparence qui a précisé les conditions d'attribution de III ou IV. Là, les conditions de IV sont remplies mais pas celles de III.

M^{me} le D^r GARNIER. - La mexilétine AP-HP avait eu un ASMR III mais un SMR modéré. Nous avons rehaussé à important.

M^{me} DEGOS, Présidente. - Merci. Bonne remarque. Sans autre question, nous allons voter.

La Présidente demande un ASMR III, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

A ? ASMR IV.

B ? ASMR IV.

C ? ASMR IV.

D ? ASMR IV.

E ? ASMR IV.

ASMR IV : unanimité

M^{me} DEGOS, Présidente. - Voilà un sujet bien cadré, contrairement au précédent.

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