



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 février 2020

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. EPIDYOLEX – Inscription

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

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons un expert au téléphone.

(L'expert, Luigi Titomanlio, est joint au téléphone.)

[REDACTED], pour la HAS.- Vous allez voir la demande d'inscription de la spécialité EPIDYOLEX 100 mg/ml, solution buvable à base de cannabidiol des laboratoires GW Pharma, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : « EPIDYOLEX est indiqué en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet chez les patients de deux ans et plus. ».

La demande d'inscription d'EPIDYOLEX repose principalement sur les données issues de quatre études de phase III de schémas similaires randomisées en double aveugle ayant évalué l'efficacité du cannabidiol par rapport au placebo, tous deux en adjuvant d'un traitement conventionnel, parmi lesquelles deux études dans le traitement des crises associées au syndrome de Dravet chez l'enfant et deux études dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez l'enfant et l'adulte.

Dans le cadre de cette demande d'inscription, le laboratoire revendique l'inscription dans une indication restreinte de l'AMM à savoir uniquement chez les patients pharmacorésistants, selon la définition de l'ILAE, et sollicite un SMR important, une ASMR III et un ISP dans cette indication.

Dans le cadre de cette évaluation, nous avons sollicité le Professeur Titomanlio, Chef de Service des Urgences Pédiatriques à Robert Debré, et nous avons également sollicité le Professeur Clanet et le Professeur Mercier comme membres référents.

Je laisse la parole tout d'abord au Professeur Titomanlio pour présenter son rapport.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Bonjour. Merci d'être présent par téléphone. Nous vous cédon la parole.

M. le Pr TITOMANLIO.- En fait, ce rapport vise deux pathologies des enfants, le syndrome de Dravet et le Lennox-Gastaut. Ce sont des pathologies sévères avec encéphalopathie qui s'accompagnent de retard mental et énormément de crises de type différent.

Pour le syndrome de Dravet, ce sont plutôt des états de mal fébriles qui apparaissent dès le jeune âge et qui évoluent vers des crises qui sont souvent pharmacorésistantes. Pour le Lennox-Gastaut, ce sont des crises avec des chutes atoniques à risque important de blessure et des troubles du comportement qui sont au premier plan.

Le problème vient du fait que les pathologies sont très sévères. Les médicaments actuellement utilisés ne sont pas super efficaces. Il y a pas mal de patients (presque la totalité pour le

Lennox-Gastaut et une grande partie pour le syndrome de Dravet) qui sont pharmacorésistants selon les critères de l'ILAE, puisque deux médicaments bien pris ne sont pas efficaces pour réduire les crises des enfants.

Le laboratoire a produit un dossier plutôt important avec deux études qui sont focalisées sur le syndrome de Dravet (GWPCARE1-B et 2) et les 3 et 4 sont focalisées sur le Lennox-Gastaut.

Il y a quand même une différence plutôt optimiste pour le laboratoire, puisqu'il cherchait une différence d'environ 30 %. Il arrive à avoir en moyenne 20 % avec les différents dosages pour les deux pathologies. C'est un effet significatif qui a de la pertinence clinique.

Ils ont fait des sous-études. Quand il y avait une utilisation concomitante du clobazam, il y avait une efficacité significative avec le cannabidiol.

La question posée est : n'allons-nous pas trop réduire le nombre de patients, car ils ne sont pas tous sous clobazam ? Presque tous les patients sont sous clobazam parce que c'est un médicament qui marche le mieux. Le problème du clobazam est que cela donne une dépendance et une réduction de l'efficacité avec un traitement prolongé. Nous cherchons donc à le réserver aux périodes d'orage de crise, mais elles sont très fréquentes. C'est pourquoi cannabidiol est souvent associé au clobazam.

Sur les critères de jugement, le laboratoire visait une étude pour être sûr un ASMR III. De base, j'estime entre III et IV à discuter. 20 %, ce n'est pas énorme. D'un autre côté, 20 % pour des patients qui sont pharmacorésistants, cela peut être utile. C'est entre-deux. Cela peut être soumis à la discussion.

Sur les données scientifiques, le problème majeur que je retrouve est que les effets secondaires sont évalués sur de courtes durées. Les quatre premières études sont sur 24 semaines. Il y a une étude ouverte, la n° 5, qui se termine en juin 2020. Pour l'instant, il n'y a pas d'effet secondaire très sévère. On rapporte des augmentations des enzymes hépatiques, parfois une somnolence et une diminution de l'appétit. Ce ne sont pas de gros effets secondaires. Le problème est que nous ne connaissons pas l'effet au long terme sur le développement psychomoteur des enfants, surtout que ces enfants ont un retard déjà présent associé parfois avec troubles psychiatriques. Cela peut être limitant.

Le centre français de Necker qui s'occupe des épilepsies rares n'a pas de registre ouvert. Je les ai contactés. Cela a l'air compliqué, mais il serait souhaitable de savoir s'il y a une efficacité au long terme, pas seulement pour le long terme sous cannabidiol, mais sur les aggravations du comportement ou les réductions de quotient intellectuel.

Globalement, c'est efficace. C'est une discrète efficacité surtout avec clobazam et des effets secondaires qui sont minimes de base. Il n'y aurait pas de problème pour moi, sauf les relations à moyen et long terme des effets secondaires sur le comportement.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

Si c'est possible, restez au téléphone. Les deux experts internes vont s'exprimer et nous vous céderons la parole à nouveau pour des questions éventuelles de la Commission.

M. Le Pr MERCIER.- Je ne vais pas relire le détail d'un rapport qui m'a demandé beaucoup de temps et qui fait 14 pages. Je ne voudrais pas vous ennuyer.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous l'avons lu.

M. Le Pr MERCIER.- Il y a des points importants à souligner. Le premier (et je voudrais les commentaires de mon cher Luigi) est sur le poids des convulsions très fréquentes, peut-être pas tant dans le cadre du syndrome de Dravet, où ce sont des états de mal convulsifs souvent déclenchés par la fièvre, lié à une mutation d'un canal ionique qui explique la répétition des crises, mais plutôt dans le syndrome de Lennox-Gastaut, qui se sont caractérisés par des chutes posturales, avec des enfants qui se blessent, portent souvent des casques de protection. C'est une vie particulièrement pénible. Vous avez vu que dans les contrôles, ils ont parfois jusqu'à 24 000 crises, soit quatre par heure en moyenne. C'est vraiment une vie extrêmement pénible.

Deuxièmement (et j'aimerais ton avis, Luigi, là-dessus), le vrai problème de fond, qui pourrait trancher entre l'attribution d'une ASMR III et d'une ASMR IV, c'est si la répétition ou la pérennisation des crises ne favorise pas à terme la raréfaction des connexions neuronales, en d'autres termes, participe à l'encéphalopathie. Si la réduction très significative des crises permettait de stopper ou de ralentir l'encéphalopathie sous-jacente, en particulier dans le Lennox-Gastaut, ce serait un véritable plus. Il y a un débat Luigi et moi sommes urgentistes. L'idée était que l'état de mal convulsif, défini par une crise qui se prolonge au-delà cinq minutes (il y a eu une évolution de la définition) participe probablement à la dégradation des connexions neuronales et donc probablement de l'état neurologique sous-jacent.

La vraie question est là : est-ce que le contrôle des crises va participer à un meilleur pronostic long terme ?

Troisième commentaire (et je n'ai pas commenté les différents éléments), pour la première fois, vous m'avez donné l'opportunité d'évaluer un dossier où il y a quatre études randomisées multicentriques en double insu qui ont abouti à deux publications dans le *New England* et une dans le *Lancet*. C'est rare et il faut le souligner. J'entends un ami le long de ce banc qui fait remarquer que souvent les pédiatres ne font pas beaucoup d'efforts. Là, ils ont été faits.

Par contre, il y a des questions ouvertes. L'efficacité du cannabidiol est-elle par lui-même ou passe-t-elle par un autre effet, c'est-à-dire sur une altération du métabolisme du clobazam ? Au fond, ces encéphalopathies épileptiques sont à trois ou quatre antiépileptiques, et il y a un effet additif add-on ? Quel est l'effet du cannabidiol et au contraire du clobazam ?

Les effets indésirables sont, dans l'ensemble, mineurs ou modérés : somnolence, diarrhée, troubles de l'appétit ? C'est « peanuts » par rapport à l'évolution de cette encéphalopathie qui est vraiment grave. Il y a quand même une attention particulière sur une élévation réversible des transaminases hépatiques, en particulier associée au valproate. C'est ce qui est compliqué : en fait, ce sont des chimiothérapies antiépileptiques.

Les questions qui se posent : c'est le mécanisme d'action exact du cannabidiol. Est-ce que ce traitement sera capable d'améliorer le pronostic neurologique intellectuel à long terme de ces enfants ? Et la toxicité long terme me paraît mineure à côté de ces questions fondamentales.

J'ai posé quelques questions à Luigi. Peux-tu rassurer sur le pronostic neurologique de ces enfants chez lesquels il y a une raréfaction indéniable du nombre de crises qui peut être extrêmement élevé ? Est-ce que cela participe à l'amélioration du pronostic neurologique à long terme ?

M. le P^r TITOMANLIO.- Par rapport à cette question, l'état du mal aggrave le pronostic neurologique, car cela provoque une dégradation des réseaux neuronaux. Chez le tout petit enfant, c'est la plasticité cérébrale qui peut entrer en jeu, mais c'est en dépit du plan cognitif. Les neurones qui sont dévoués à prendre en charge les fonctions cognitives supérieures sont dévoués à prendre en charge des fonctions plus basiques, notamment les motrices standard ou plus fines. Il est certain, sur la base d'expérience de toute épilepsie pédiatrique, que nous arrivons à réduire le nombre d'états de mal, cela peut améliorer le pronostic.

Dans le cas spécifique du Lennox-Gastaut et du syndrome de Dravet, il s'agit de patients qui ont un pronostic sévère non seulement du fait des états de mal mais aussi par rapport à un retard mental qui est indépendant des troubles psychiatriques et d'autres types de crises qui sont difficilement contrôlées.

Pour ces deux syndromes, si nous avons une réduction de 20% du nombre de crises, cela ne devrait pas trop améliorer le pronostic neurologique, mais cela peut améliorer significativement la qualité de vie. Cela peut permettre aux enfants qui sont « entre-deux », pas trop sévères, d'avoir une qualité de vie améliorée parce qu'ils auront moins de chutes, parce qu'ils pourront participer à des activités avec d'autres enfants, et ne seront pas trop handicapés au niveau scolaire. Il faut intégrer au maximum ces enfants, car le retard psychomoteur s'installe au fur et à mesure.

Par rapport au traitement coadjuvant avec le cannabidiol, sur les études de recherche fondamentale, nous savons que les deux agissent ensemble : l'un inhibe le métabolisme de l'autre. Il y a aussi un effet synergique au niveau des récepteurs gamma. C'est un effet inhibiteur important sur la survenue de crises dans le cerveau.

Il y a une significativité scientifique à l'utilisation conjointe de clobazam et de cannabidiol. Après, est-ce que cela va améliorer significativement le devenir neurologique du point de vue cognitif des enfants ? Je ne suis pas sûr. Après, il faudrait faire des études.

Par contre, un peu améliorer la qualité de vie, pourquoi pas ? C'est plus raisonnable de croire cela et cela semble plus optimiste.

M. le PRÉSIDENT.- Merci pour ces réponses précises. Je cède la parole à Michel Clanet.

M. le P^r CLANET.- Je ne suis pas neuropédiatre. Je n'ai pas d'expérience dans le syndrome de Dravet ou de Lennox-Gastaut, puisque je n'ai jamais vu ces pathologies. Je me suis interrogé sur les essais thérapeutiques présentés. Je reviens sur ce que disait Jean-Christophe précédemment. Nous avons, de façon assez remarquable, pour la première fois ou assez rarement en pédiatrie, des essais thérapeutiques qui ont donné lieu à des publications de haut niveau. Il faut remarquer également que, quand nous voulons faire des essais thérapeutiques de phase III, nous y arrivons. Dans l'inclusion des patients dans les essais, tout a été fait à moins d'un an. C'est tout à fait considérable.

M. Le P^r MERCIER.- Lorsqu'on veut on peut !

M. le P^r CLANET.- On y arrive quand on y met les moyens.

Mes deux points sont essentiellement autour, d'une part, de l'intensité de l'effet et, d'autre part, de l'association avec le clobazam.

Sur l'intensité de l'effet, je regrette que dans ces essais, il n'y ait pas eu de bras avec un comparateur. Vous pouvez remarquer que dans tous ces essais thérapeutiques, il y a effectivement un effet placebo même chez des enfants pharmacorésistants qui ont reçu deux, trois ou quatre médicaments. Quand on introduit le placebo, il y a un effet thérapeutique. Je rappelle que l'effet placebo est particulièrement important dans les premières semaines. Or nous avons des essais thérapeutiques qui durent 14 semaines, donc courts. J'aurais aimé qu'il y ait un comparateur avec un antiépileptique qui aurait donné un peu mieux l'intensité du cannabidiol.

Le deuxième point, c'est celui particulièrement de l'association l'AMM, c'est avec le clobazam. Vous avez rappelé les interactions. Il y a une interaction pharmacocinétique incontestable. Sur le plan expérimental, chez la souris, il y a peut-être une interaction pharmacodynamique, mais cela reste à démontrer. Dans tous les cas, c'est un médicament qui, dans le contexte de l'AMM, doit être utilisé avec le clobazam.

Il me semble en conclusion que pour moi, c'est une ressource thérapeutique supplémentaire, ce n'est pas le traitement qui est le traitement de référence, mais un médicament en add-on comme il y en a d'autres. Cela donne une possibilité de plus.

Par conséquent, pour moi, si le SMR est important, je serai plus pour un ASMR de niveau IV.

Comme l'a souligné notre expert externe, il paraît particulièrement important qu'il y ait un registre et que les patients puissent être suivis. Nous verrons le cannabidiol et d'autres dérivés du cannabis dans d'autres indications au cours des années qui viennent. Il serait important d'avoir une idée plus précise de savoir ce qui se passe autour de ces thérapeutiques.

M. le P^r TITOMANLIO.- Par rapport aux questions, effectivement pour les inclusions, ce sont quand même des pathologies rares. Environ 500 patients ont un syndrome de Dravet et 2500 pour le Lennox en pédiatrie.

Il y a un avantage pour ces syndromes. Malheureusement, c'est un avantage. Ce sont des pathologies tellement sévères qu'elles sont suivies presque toutes dans des centres spécialisés. Les inclure dans des études cliniques, c'est relativement facile. Il y a un suivi simple, sans perte de vue et il y a aussi pas mal d'associations de patients qui militent pour que des études se fassent pour ces patients.

Pour la question n° 1, idéalement, il aurait fallu ajouter des contrôles avec d'autres médicaments. Je suis d'accord. C'est la démarche idéale. Dans ce cas-là, vu les traitements disparates et pas très efficaces, il y aurait eu tellement d'effet dispersif de ce médicament qu'on aurait eu des groupes trop petits. Le laboratoire n'aurait pas eu de significativité statistique.

Le fait de dire qu'on estime 32 % d'effets, c'était assez optimiste au départ. Cela veut dire que pour la question n° 2, il me semble aussi plus prudent de le classer aussi niveau IV, parce qu'il y a l'histoire de savoir ce que cela va donner à moyen ou long terme. C'est sûrement un médicament qui peut être utilisé en plus et ça peut avoir une efficacité chez les enfants. Est-ce que cela sera utile pour les enfants moins retardés par rapport à ceux qui sont très retardés ou chez les enfants qui ont plus de crises par rapport à ceux qui en ont moins ? Nous ne savons pas trop. Pour être prudent, cela peut être plutôt niveau IV avec le clobazam.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. Le P^r MERCIER.- Luigi, tu pourrais nous donner une idée de l'évolution naturelle de ces deux maladies ? En particulier, est-ce que les syndromes de Lennox-Gastaut ont une vie raccourcie parce qu'inévitablement, ils auront une complication d'inhalation pulmonaire au cours d'une des nombreuses crises convulsives ? Dans les syndromes de Dravet, ont-ils une expérience de vie nettement réduite, la qualité de vie en plus ? Nous voudrions une idée pour savoir si l'impact de cette nouvelle approche thérapeutique peut modifier ou pas du tout l'espérance de vie des enfants ?

M. le P^r TITOMANLIO.- Pour les Lennox-Gastaut, c'est l'habitude une détérioration progressive du quotient intellectuel avec une épilepsie qui évolue vers des crises généralisées, qui sont très fréquentes. Il y a aussi des troubles de la marche qui apparaissent au long terme avec souvent des patients en chaise roulante. Ce n'est pas non plus une pathologie qui a un pronostic très bon à long terme.

Pour les syndromes de Dravet, il y a une amélioration des crises vers l'âge scolaire, dans la mesure où les états du mal sont de plus en plus de rares, mais il y a d'autres crises qui peuvent apparaître et surtout la détérioration cognitive qui s'installe. Les adultes deviennent souvent handicapés du point de vue mental, avec des crises qui persistent, mais pas comme à l'âge infantile avec des crises très fréquentes.

M. le D^r BLONDON.- J'ai été frappé, dans le dossier, par le fait que la qualité de vie, pour les trois études évaluées par le questionnaire QOLCE que je ne connais pas, montrait l'absence de différence entre le groupe placebo et le groupe traité. Est-ce parce que ce questionnaire n'est pas adapté à la pathologie ou y a-t-il une autre explication ?

M. le P^r TITOMANLIO.- C'est un questionnaire plutôt standard, utilisé d'une façon générale, et traduit en plusieurs langues. C'est un questionnaire plutôt simple à passer. Cela demande vraiment aux patients et à l'enfant en âge de comprendre (mais là, c'est difficile, parce que, même s'il y a l'âge, il n'y a pas trop de compréhension cognitive) comment va l'enfant, s'il y a des améliorations, etc.

Je ne suis pas étonné qu'il n'y ait pas de différence avec le placebo, parce que les patients sont randomisés en double aveugle. Le fait de savoir qu'il y a un médicament efficace a pu biaiser l'effet. De plus, la qualité de vie n'étant pas très bonne au début, pour avoir un effet par rapport au placebo, il faut de grosses améliorations du point de vue des crises et du développement cognitif. Sur 14 semaines, c'est trop court pour le savoir.

C'est une limite : nous avons un follow up trop court. Il n'y a pas d'aggravation importante, et il faut prendre avec des pincettes le fait qu'il n'y ait pas d'amélioration.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Nous aurions pu nous attendre à un effet avec une telle diminution du nombre de crises. Mais c'est comme cela. Il ne s'agissait pas d'un questionnaire spécifique.

Quelqu'un veut-il poser une question complémentaire ?

(Réponse négative)

Nous vous remercions beaucoup. Nous allons délibérer entre nous.

M. le P^r TITOMANLIO.- Merci. Bonne journée au revoir.

(L'expert raccroche)

M^{me} le P^r BRAGUER.- C'est indiqué dans les recommandations à la fin du DP. J'insiste sur les seringues sur les posologies. Il y a deux seringues, donc deux moyens de prélever. Ce sont des millilitres et non pas des milligrammes. Pour les enfants petits, pour les accompagnants, c'est compliqué. Il faut insister sur le fait que la seringue pour prélever n'est pas adaptée. C'est mentionné dans le dossier, mais c'est une limite.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est une précaution à prendre. Nous avons l'habitude de le préciser quand c'est le cas. Nous le ferons, même si c'est déjà signalé.

M^{me} le P^r BRAGUER.- D'autant que le risque de confusion est important.

M. LE PRÉSIDENT.- Bien sûr. Merci de votre intervention.

M. le D^r ROSENHEIM.- Merci, c'est sans doute le caractère exceptionnel des études de phase III en pédiatrie qui leur ont valu d'être publiées dans des journaux de bonne qualité. Mais les pédiatres devraient encore faire un effort. C'était typiquement une étude qui aurait dû être faite patient étant son propre témoin. Cela aurait évité ma question : ce qui me frappe dans ces études, c'est que dans trois sur quatre, dans le bras placebo, il y a plus de crises et plus de crises convulsives à l'inclusion. On m'a dit que c'était parce qu'il y avait des valeurs extrêmes. Ce n'est pas une bonne explication, car le critère choisi est la médiane qui n'est pas sensible aux valeurs extrêmes. J'ai posé la question.

Qu'il y ait une différence, pourquoi pas ? Mais que ce soit systématiquement le bras placebo dans lequel il y a plus de crises à l'inclusion me semble devoir avoir une réponse. Il y a eu un problème de randomisation. Comment s'est faite la randomisation ? Je n'ai pas vu le détail.

Nous avons parlé de pourcentage, 30 %. Je préfère les valeurs absolues. Là, globalement, c'est cinq ou six crises de moins tous les 28 jours. Pour les cliniciens, est-ce cliniquement significatif que d'éviter une crise tous les cinq à six jours ?

M. le P^r CLANET.- Sur la première question, je n'ai pas compris effectivement ces chiffres. Mais j'ai remarqué dans le dossier que, quand nous prenons le type de crises en critère principal,

notamment pour le Lennox-Gastaut avec les chutes, la fréquence des crises dans les quatre semaines de baseline est équivalente, dans le groupe placebo et dans le groupe traité.

Je n'ai pas compris, par ailleurs (effectivement, tu as raison, je ne sais pas l'expliquer), le chiffre qui donne les fréquences totales de crises différentes dans les deux groupes.

Concernant les baselines et l'étude de baseline qui dure quatre semaines et dans laquelle les patients sont observés de manière prospective, les crises qui font l'objet du critère principal sont équilibrées entre les deux.

M. le D^r ROSENHEIM.- Il y a une grande différence entre les groupes en ce qui concerne les crises totales, 41 versus 25 ou 46 versus 34 ou 26. Systématiquement, il y a plus de crises convulsives dans le bras placebo 16,6 versus 9 versus 13 et 14,9 versus 12,4. Qu'il y ait une différence, OK, mais que ce soit toujours dans le même sens, cela me gêne. En plus, les enfants sont différents. Il y a ceux qui font 46 crises, tous types de crises confondus, et 16,6 crises convulsives alors que dans un autre bras, c'est 24 et 12. À mon avis, ce sont vraiment des enfants différents dans le bras placebo et le bras traité.

M. le P^r CLANET.- Tu as vu les valeurs extrêmes.

M. le D^r ROSENHEIM.- Une fois de plus, elles n'interviennent pas. C'est la médiane qui n'y est pas sensible.

M. le P^r CLANET.- Le nombre de crises extrêmes qui est extrêmement élevé pose le problème de savoir ce que l'on appelle une crise.

M. le D^r ROSENHEIM.- Cela a été mesuré de la même façon pour tous les enfants.

M. le P^r CLANET.- Quand c'est prospectif, ce n'est plus comme cela. Quand ils évaluent en baseline, cela devient plus équilibré.

M. le D^r ROSENHEIM.- Ce n'est pas plus équilibré, puisque c'est systématiquement dans le même sens. En plus, le nombre total de crises est plus important dans le bras placebo que dans le bras traité.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M. le P^r MERCIER.- Je suis sensible à l'argument de Michel sur le fait que dans deux des essais, c'est-à-dire le deuxième papier du *New England* et *Lancet*, il y a des pourcentages de réduction. Mais, dans le premier papier du *New England*, nous avons, en table 2 de mon rapport, le fait que le nombre de convulsions par mois baseline dans le groupe cannabidiol, c'est 12,4 avec des extrêmes de 3,9 et 1717 crises dans le mois ; dans le groupe placebo, 14,9, avec des extrêmes de 3,7 à 718. C'est particulier. La médiane a un peu plus baissé, mais l'extrême haute est beaucoup plus élevée dans le groupe traité par cannabidiol.

En cours de traitement, le nombre médian de crises est passé de 12,4 à 5,9, mais le nombre extrême, 3,9 à 1717, 0 à 2159 crises, alors que dans le groupe placebo, de 14,9, on est passé à 14,1 avec des extrêmes de 3,7 à 718 et de 0,9 à 7009. Quand nous avons des extrêmes de 2159 qui ne devraient pas tirer la médiane, mais quand même ! C'est en nombre de crises. Je

suis sensible à l'argument que tu viens de donner. Est-ce que de réduire en médiane de 12,4 à 5,9, c'est-à-dire de moitié le nombre de crises sur 14 semaines, va changer significativement le pronostic ? C'est la question posée.

En termes de pourcentage, nous sommes à -38 %. Les deux autres essais ont privilégié l'expression en pourcentage de réduction et non pas en nombre absolu. Mais on peut déjà répondre sur l'un des essais publiés dans le *New England* : ce sont bien des réductions en nombre absolu, avec une variabilité tout à fait extraordinaire. Quand même, quand nous avons 2159 crises en 14 semaines, c'est fou.

Mais certains n'ont plus de crises.

M. le P^r CLANET.- C'est pourquoi sur la qualité de vie, ce n'est pas si évident que cela.

M. LE PRÉSIDENT.- La remarque de Michel sur les valeurs dans le groupe placebo est un peu troublante. Quant à la diminution du nombre de crises, en valeur absolue, ce n'est peut-être pas énorme, mais ce n'est pas ridicule avec des extrêmes qui permettent à des patients d'apporter un vrai bénéfice.

M. Le P^r MERCIER.- Certains enfants ont probablement vraiment bénéficié du traitement, d'autres probablement non. Quel était leur état neurologique sous-jacent à ce moment-là ? Ils avaient peut-être déjà une encéphalopathie profonde pour laquelle aucun antiépileptique ne sera vraiment efficace.

M. le P^r CLANET.- Sur l'association avec la clobazam, la somnolence est particulièrement plus marquée chez les enfants qui prenaient du clobazam. Peut-être par voie de conséquence (c'est dans un des articles), le pourcentage de pneumonies apparues chez les enfants est plus élevé chez les enfants qui prenaient également le clobazam. Quand on introduit le cannabidiol, il faut faire attention à ne pas avoir, à un moment, un taux sérique de clobazam qui va augmenter de manière considérable, qui va avoir des effets délétères sur l'état général de l'enfant.

M. LE PRÉSIDENT.- Sur l'interaction pharmacocinétique, est-ce qu'il y a eu des dosages ? Cela sortait, c'est clair, mais est-ce que c'était...

M. le P^r CLANET.- Il y a des études dans lesquelles ils montrent une augmentation nette.

M. le P^r MERCIER.- Je voulais faire une remarque sur l'hétérogénéité, sur le fait que ce soit tellement variable au sein du groupe. Le problème de présenter les résultats avec la médiane, c'est qu'en médiane, cela fait une réduction de quelques crises, mais il y a une telle extrémité entre des enfants qui auront trois crises et d'autres qui en auront 1000, que peut-être chez certains de ces enfants, ce n'est pas cinq crises de moins par mois mais 150 de moins.

Cela devrait être le type d'étude où on ne devrait pas présenter des chiffres ponctuels mais des graphiques de distribution pour voir comment toute la distribution des crises a changé.

M. LE PRÉSIDENT.- Très bonne remarque. C'est vrai.

Nous pouvons passer au vote, si vous voulez bien. Le SMR demandé est important.

Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité (20 voix).

[REDACTED], pour la HAS.- Sur le périmètre du SMR, nous avons précisé que le laboratoire avait demandé un remboursement chez les patients pharmacorésistants selon la définition rappelée par le Professeur Titomanlio (en échec à au moins deux traitements). L'AMM ne précise pas cette prescription. Vous souhaitez un SMR dans l'indication KAMM globale ou restreint ?

M. LE PRÉSIDENT.- Nous n'avons pas de raison de limiter aux pharmacorésistants bien que cela paraisse logique en termes de la conduite thérapeutique.

M. Le Pr MERCIER.- Nous avons trois ou quatre antiépileptiques en moyenne. Cela me semble...

M. LE PRÉSIDENT.- Pour l'ASMR, nous voyons bien que malgré les apports de ce type de traitement, il y avait tout de même des petites critiques, notamment sur l'absence d'effet au long cours, l'absence de comparateur et au plan méthodologique, ce que l'on avait dit sur le nombre de crises au départ. Au plan méthodologique, incontestablement, il y avait de petites réticences et un désir de voir des effets au long cours. L'ASMR demandée par le laboratoire est de niveau III, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 1 voix

ASMR IV : 19 voix

Je pense qu'il faut demander également un suivi (je ne sais pas si c'était prévu dans l'AMM) compte tenu de l'absence d'effet au long cours. Je ne sais pas s'ils sont suivis. Nous pouvons le demander. En plus du nombre de liens...

M^{me} le Dr DEGOS.- Cela mérite d'être demandé. Le rapporteur de Robert Debré disait qu'à Necker, il a eu du mal à avoir des chiffres précis. Si Necker peut faire un registre correct, cela aidera.

M. Le Pr MERCIER.- Sûrement.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est ce que le Professeur Titomanlio avait demandé : si la Commission pouvait se prononcer sur la mise en place d'un registre. Il n'y en a aucun sur ces patients.

M. le Pr CLANET.- Si c'est un registre, ce sera un exhaustif. Je pense que ce sera un suivi de cohorte pour les patients en centre expert. Le registre exhaustif, cela semble difficile.

M^{me} le Dr DEGOS.- Ils ont l'air de dire que ces enfants ne restent pas dans les services de pédiatrie générale.

M. Le P^r MERCIER.- Non, ils sont suivis dans les cinq à sept services de neuropédiatrie, Marseille... etc.

M. le P^r CLANET.- Puis, ils sont suivis là où on bidouille appelé médicament.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ils sont répertoriés.

M. Le P^r MERCIER.- Quand il y a 2000 crises dans la journée, il faut appuyer sur le bouton.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous pouvons ne pas demander un suivi aussi précis que celui d'un essai thérapeutique. Si un registre tenait tous les patients atteints de cela en France et pour lesquels nous mettons en route le traitement, nous y verrions plus clair. Le laboratoire évalue à l'unité près les enfants candidats.

M. LE PRÉSIDENT.- Comme c'est dans des centres spécialisés, c'est l'évidence : nous pouvons demander un suivi de ces enfants.

M. le P^r NIAUDET.- Qu'est-ce que l'on suit ?

M. LE PRÉSIDENT.- L'état clinique de l'enfant : le nombre de crises et l'état général.

M. le P^r NIAUDET.- Il faut être plus précis sur la demande de suivi : si c'est le nombre de crises, les effets secondaires, l'état cognitif... Ce n'est pas simple. Le nombre de crises, par exemple, ce n'est pas possible.

M. LE PRÉSIDENT.- La qualité de vie, mais cela ne sera pas de vraies échelles.

M^{me} le D^r DEGOS.- Sur l'état cognitif, on peut faire un point tous les six mois/un an.

M. Le P^r MERCIER.- La majorité des enfants sont revus tous les ans, comme un certain nombre de pathologies chroniques, même s'ils sont en centre. L'important, ce serait d'avoir ces points, ne serait-ce que la durée de vie, leurs performances scolaires.

M. LE PRÉSIDENT.- Un suivi par le médecin qui doit savoir l'évolution.

M. le P^r CLANET.- Est-ce que l'ANSM a demandé un suivi de pharmacovigilance particulier, une étude PASS ?

[REDACTED], pour la HAS.- Je n'ai pas cette information dans le dossier du laboratoire ni par l'ANSM.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous n'aurons pas de renseignement précis.

M^{me} FERARD, pour l'ANSM.- Le produit était en ATU, donc il était suivi dans le cadre de l'ATU.

Y a-t-il un PASS demandé ? Je n'ai pas l'information, mais je peux demander.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous souhaitons quand même qu'il y ait un suivi clinique, même si on n'aura pas de renseignements objectifs très précis.

Le laboratoire demande un intérêt de santé publique, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ISP : 3 voix

Absence d'ISP : 17 voix

██████████, **pour la HAS.**- Je précise que sur ce dossier, vous avez voté pour les différentes motions du laboratoire. La blue box actuelle du médicament n'est pas validée. La blue box définit les conditions de prescription et de délivrance au niveau national. Il y a notamment des discussions sur le statut de médicament stupéfiant sur le médicament, en cours. De fait, vous avez voté pour le dossier, mais nous adopterons uniquement quand la blue box du dossier sera effective, ultérieurement par la suite.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous attendons La blue box pour savoir s'il faut que ce soit prescrit par les centres experts et de référence.

██████████, **pour la HAS.**- C'est surtout sur le statut de stupéfiant. Pour les conditions de prescription par les prescripteurs, ce sont celles mentionnées dans le document préparatoire. Il n'y a pas de raison de les modifier. Nous étions sur des conditions de prescription initiale et renouvellement par spécialiste en neurologie et neuropédiatrie, mais c'est le statut de liste I et de stupéfiant.

M. Le P^r MERCIER.- Il y a beaucoup d'articles sur la confusion entre le cannabis et le cannabidiol. Il y a une pression médiatique en particulier aux États-Unis mais en France aussi, sur le fait que le cannabis aurait des effets thérapeutiques. Il faut faire très attention à cette demande. Le cannabidiol n'est pas un stupéfiant pour moi. Ou alors, il est stupéfiant d'entendre cette nouvelle.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu veux le préciser ? Merci beaucoup.