



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 mai 2020

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. EPIDYOLEX – Audition

(Les représentants de GW Pharma rejoignent la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour. Vous êtes tous présents ?

M. GAUNEL (GW Pharma).- Je suis Jean-Luc Gaunel.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a une autre personne.

M. GAUNEL (GW Pharma).- Oui, le Professeur Rima Nabbut de l'hôpital Necker, centre de référence des épilepsies rares78.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons parler d'EPIDYOLEX. Le chef de projet présente le produit. Nous vous cédon's la parole pendant un quart d'heure. Il y aura un quart d'heure de discussion avant de statuer.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Je rappelle que personne n'a de lien pour ce dossier. Tous les membres peuvent participer.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous voyez aujourd'hui le laboratoire GW Pharma pour une audition concernant l'inscription de la spécialité EPIDYOLEX, spécialité à base de cannabidiol, indiquée 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. Vous avez examiné le médicament le 4 mars 2020 et vous avez attribué un SMR important dans l'indication de l'AMM et une ASMR de niveau IV dans cette indication sur l'argumentaire suivant : compte tenu de la démonstration de la supériorité du cannabidiol par rapport au placebo, en traitement adjuvant, principalement en association au clobazam, évaluée au cours de quatre études randomisées en double aveugle, dont deux réalisées chez des enfants atteints du syndrome de Dravet et deux réalisées chez des enfants et adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, avec une démonstration de la supériorité sur la variation de la fréquence totale des crises convulsives à court terme sur 14 semaines (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet supplémentaire modérée par rapport au placebo (différence médiane de l'ordre de -20%), mais également de la démonstration de la supériorité sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment le taux de patients répondeurs au traitement, et la variation de la fréquence totale des crises dans trois études sur les quatre concernées. Vous avez rendu dans votre argumentaire une ASMR IV compte tenu de l'absence de données robustes de qualité de vie, de l'absence de données d'efficacité et de tolérance du cannabidiol à long terme, notamment en termes d'impact sur la détérioration neurocognitive et le développement psychomoteur des patients, dans le cadre d'une maladie au long cours, et du

besoin médical très partiellement couvert dans un contexte de pharmacorésistance élevée et de maladie rare.

En termes d'ISP, vous avez estimé qu'EPIDYOLEX n'était pas susceptible d'avoir un Intérêt de Santé Publique.

Sur la place dans la stratégie thérapeutique, vous avez placé EPIDYOLEX en tant qu'option thérapeutique dans l'indication AMM chez les patients pharmacorésistants au regard de la démonstration de l'efficacité d'EPIDYOLEX, en association au clobazam, par rapport au placebo, à court terme (14 semaines), et en l'absence de données disponibles par rapport à un autre antiépileptique dans un contexte de pharmacorésistance élevée.

Enfin, je rappelle que la Commission a fait deux recommandations. Une concerne le conditionnement. Vous avez souligné que pour diminuer le risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage liés au conditionnement, vous souhaitiez la mise à disposition d'un dispositif d'administration plus adapté aux posologies de l'AMM avec une graduation en mg. Vous avez souligné l'importance de la clarté du libellé de la posologie sur la prescription médicale et de l'information adéquate des personnes en charge de la dispensation et de l'administration d'EPIDYOLEX (cannabidiol), comprenant les professionnels de santé et aussi l'entourage de l'enfant.

Vous avez demandé des données complémentaires de suivi à long terme avec un suivi de cohorte de ces patients traités en France pour décrire leurs caractéristiques et évaluer l'efficacité et la tolérance du produit sur une durée minimale de 12 à 24 mois.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci [REDACTED]. Vous avez la parole.

M^{me} BIANIC (GW Pharma).- Bonjour à tous. Je suis Florence Bianic. Je fais partie du groupe Syneos Health, mandaté par GW Pharmaceuticals, pour la rédaction du dossier médico-technique d'EPIDYOLEX pour sa soumission à la Commission de la Transparence. Je suis accompagnée du Professeur Rima Nabbut, professeur de neuropédiatrie à l'hôpital Necker enfants malades et coordinateur du centre de référence des épilepsies rares, ainsi que de M. Gaubel, directeur GW Pharmaceuticals France.

GW Pharmaceuticals a sollicité cette audition en complément des propositions de modifications et de justifications apportées au projet d'avis soumis le 14 mars pour revenir sur plusieurs points. Avant conduit la Commission de la Transparence à envisager un ASMR IV pour EPIDYOLEX dans la prise en charge des crises d'épilepsie associée au syndrome de Lennox-Gastaut ou Dravet chez les patients de deux ans et plus.

Nous avons partagé le diaporama de support pour l'audition. Pendant cette audition, nous nous référons au numéro des diapositives indiqué en haut à droite.

Je remercie le Président de la Commission de la Transparence d'avoir permis la tenue de cette audition de manière dématérialisée. Nous apprécions les efforts mis en place par la HAS pour ne pas retarder l'évaluation d'EPIDYOLEX.

Les syndromes de Lennox-Gastaut et de Dravet sont deux formes rares et graves d'épilepsie. Je vous invite à vous rendre sur la diapositive 2 et je laisse le soin au Professeur Nabbout de rappeler les caractéristiques des deux syndromes.

M^{me} le Pr NABBOUT, pour GW Pharma.- Bonjour. Je vais aller dans les temps impartis pour rappeler que nous sommes devant deux syndromes orphelins d'épilepsie de l'enfance qui perdurent à l'âge adulte. Ils sont caractérisés par des crises très nombreuses, imprévisibles comme dans d'autres épilepsies mais dont le nombre est vraiment consistant par rapport à d'autres épilepsies. Par définition, nous sommes dans des syndromes pharmacorésistants donc difficilement contrôlés par les antiépileptiques actuellement disponibles.

Nous sommes dans une population particulière, car elle présente une déficience cognitive, comportementale et neuromotrice, qui est assez précoce dans la maladie et qui va survenir et rester stable, voire s'aggraver, au cours de l'évolution et un dernier point, vrai pour les deux syndromes, mais plus pour le syndrome de Dravet, un risque de décès plus élevé par rapport à la population générale.

Ayant dit cela, nous sommes tous d'accord qu'il y a un besoin médical pour de nouvelles thérapeutiques chez ces patients, qui ont ces formes de pathologies.

M^{me} BIANIC (GW Pharma).- Dans le dossier, nous revendiquons pour EPIDYOLEX des SMR importants et des ASMR III pour le syndrome de Lennox-Gastaut et pour le syndrome de Dravet. Dans le projet d'avis reçu le 4 mars, la Commission envisage pour EPIDYOLEX un ASMR IV dans la prise en charge des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet chez les patients de deux ans et plus. Nous allons maintenant aborder dans cette audition trois points clés qui supportent la revendication d'un ASMR III.

Veillez vous rendre à la diapositive 3.

Le premier point abordera l'objectif principal de traitement pour ces patients. Les praticiens et les instances réglementaires se basent sur la réduction de la fréquence des crises et non pas sur un changement du statut neurocognitif qui ne pas être considéré comme un critère d'évaluation d'efficacité d'un médicament antiépileptique.

Dans un second point, nous verrons que la supériorité d'EPIDYOLEX par rapport au placebo a été montrée dans le programme d'étude clinique rigoureusement développée dans le respect du gold standard avec quantité d'effet modérée versus placebo sur le critère principal et une quantité d'effet supplémentaire importante versus placebo sur un des critères de jugement secondaires, le taux de répondeurs.

Enfin, nous expliquerons que les données sur le long terme et en vie réelle confirment les résultats des études de phase III d'EPIDYOLEX.

Sur le premier point, portant sur l'objectif principal de traitement, je laisse la parole au Professeur Nabbout et vous invite à vous rendre sur la diapositive 4.

M^{me} le Pr NABBOUT, pour GW Pharma.- Je reviens sur la diapositive, sur aujourd'hui, ce qui est acté par rapport à ces médicaments en espérant, je le dis d'emblée, que dans le futur nous pourrions avancer dans ces objectifs des thérapeutiques, dans des populations d'épilepsie grave.

Nous sommes, comme je le disais, dans une population où les patients ont des retards qui sont importants et graves, et dans les protocoles actuels d'antiépileptiques pour ces patients, le changement du statut neurocognitif n'est pas un critère de jugement parce qu'il y a plusieurs raisons. La première chose que nous n'avons pas d'outils qui sont sensibles à ce changement. Le nombre de patients est restreint. Nous sommes dans des maladies tout de même orphelines.

Surtout, vous pouvez très bien me suivre quand je dis que ce n'est pas en 14 semaines que nous pouvons juger sur la différence dans le développement cognitif d'un enfant qui a un retard préexistant. Ce sont des délais qui ne sont pas possibles pour cette évaluation.

Aujourd'hui, dans les recommandations de l'agence européenne et de toutes les agences d'évaluation, elle est faite sur la fréquence des crises.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faudrait couper les micros. Excusez-nous.

M^{me} le Pr NABBOUT, pour GW Pharma.- Pas de problème. Nous sommes tous dans ces situations. La porte peut s'ouvrir dans mon bureau pour une demande clinique.

C'est un grand point de réflexion dans la communauté et l'efficacité aujourd'hui est jugée sur l'effet des crises. Mais il faut aussi savoir que l'efficacité des crises est un point important dans la réduction de la fréquence et leur intensité, mais c'est aussi aujourd'hui le seul moyen actuel qui nous permet d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs aidants, d'éviter les situations d'urgence, les hospitalisations et le recours aux urgences, et bien sûr de réduire le stress et l'anxiété dans l'entourage du patient et pour le patient lui-même.

C'est pour cette raison qu'aujourd'hui, l'impact sur la détérioration neurocognitive ne peut pas être considéré dans ce raisonnement que nous avons présenté.

M^{me} BIANIC (GW Pharma).- Nous allons maintenant à la diapositive 5. Nous revenons sur les résultats d'efficacité d'EPIDYOLEX dans les études cliniques de phase III. Depuis le 19 septembre, EPIDYOLEX a obtenu l'AMM en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou de Dravet chez les patients de deux ans et plus pharmacorésistants.

Les études de phase III du programme d'étude d'EPIDYOLEX ont respecté le design attendu pour un médicament antiépileptique. Les critères de jugement principaux et secondaires utilisés sont les critères de référence. Comme expliqué par le Professeur Nabbout, l'évaluation de l'efficacité d'EPIDYOLEX est basée sur l'impact du médicament sur la fréquence des crises des patients.

Dans le premier tableau sont reportés les résultats du critère de jugement principal pour toutes les études de phase III dans la population sous clobazam, qui est celle de l'AMM. Il y a des différences médianes de la fréquence des crises caractéristiques, avec chute pour le Lennox-Gastaut ou convulsive pour le Dravet, entre les bras EPIDYOLEX et placebo. On peut conclure qu'avec une médiane de l'ordre de -30 % par rapport au placebo, EPIDYOLEX apporte une amélioration significative de la fréquence des crises caractéristiques avec une quantité d'effet supplémentaire modérée versus placebo.

Cette réduction a également été observée sur les crises totales, un des critères de jugement secondaire.

Le taux de patients répondeurs au traitement, c'est-à-dire les patients ayant au moins une réduction de 50 % de leurs crises caractéristiques, autre critère secondaire clé, permet de mettre en perspective les résultats obtenus avec le critère de jugement principal. C'est dans le second tableau. Environ 40 % de patients sous EPIDYOLEX sont répondeurs, c'est-à-dire deux à trois fois plus que sous placebo. C'est une amélioration importante par rapport à la stratégie thérapeutique sans EPIDYOLEX.

Les résultats sont d'autant plus importants que la population présente un fort taux de pharmacorésistance avec les traitements actuellement disponibles comme expliqué par le Professeur Nabbout.

Les résultats d'étude de phase III sont confirmés par les résultats sur le long terme et en vie réelle, comme présentés en diapositive 6. Le programme d'étude d'EPIDYOLEX a inclus, en plus des quatre études de phase III, une étude d'extension en ouvert. La quasi-totalité des patients, 98 %, ayant complété les quatre études de phase III, ont été inclus dans cette étude d'extension d'une durée de trois ans. Les données de GWPCARE5 suivent les recommandations de l'EMA pour qui les données sur au moins un an sont des données de long terme.

Les résultats de maintien de l'efficacité et de la tolérance des études de phase III pour les patients sous traitement continu, les réductions des crises caractéristiques et crises totales, sont maintenues à un an et au-delà chez les patients traités avec EPIDYOLEX.

Après un an, près de 10 % des patients n'avaient plus du tout de crise caractéristique. Le taux de rétention à un an est important, entre 70 et 80 %. Après 156 semaines de traitement (annexe 7 du dossier), 60 % des participants à l'étude GWPCARE5 sont toujours sous EPIDYOLEX.

Ce taux de rétention est considérable étant donné la nature pharmacorésistante des deux syndromes.

Un registre post-remboursement est en discussion pour confirmer les résultats de GWPCARE5 en vie réelle. Ils permettront de montrer l'efficacité d'EPIDYOLEX sur le très long terme.

EPIDYOLEX fait l'objet d'une ATU nominative en France octroyée en décembre 2018. Environ 850 patients ont été inclus jusqu'à ce jour. Certains ont été suivis jusqu'à un an.

Je laisse le Professeur Nabbout parler de l'étude faite au centre de référence des épilepsies rares.

M^{me} le Pr NABBOUT, pour GW Pharma.- L'ATU donnée était nominative et non pas de cohorte. Mais nous avons voulu au sein du centre de référence épilepsies rares, où il y a neuf centres des sites constitutifs, faire un suivi prospectif des enfants qui ont reçu du clobazam à travers l'ATU. Nous avons pu colliger en prospective 126 patients. Sur ces 123 patients, c'est une étude ouverte, donc l'efficacité n'était pas le but princeps, mais l'efficacité est comparable à ce que M^{me} Bianic a présenté. Ce qui était intéressant pour nous avec la vraie vie, c'était la tolérance et une introduction qui est plus lente du traitement, et avec une gestion clinique du médicament avec les autres médicaments, nous avons pu avoir une tolérance qui était meilleure que ce qui est rapporté dans les RCT. Comme je le disais, l'efficacité a permis ce que nous voyons chez ces patients et chez ces familles, une amélioration du quotidien de vie du patient et de leur entourage.

M^{me} BIANIC (GW Pharma).- Merci de votre attention. Nous sommes disposés à répondre aux questions de la Commission.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Vous avez rappelé la sévérité de cette maladie, le caractère extrêmement handicapant, les apports de votre médicament, en insistant sur le fait que le paramètre clé, c'était la fréquence des crises. Elle est nettement diminuée avec votre médicament. Nous avons pris en considération l'efficacité du médicament, puisque nous avons donné un ASMR IV. Le problème est de savoir si ce médicament doit être évalué avec un niveau d'ASMR de niveau III, sachant que c'est un gap qui n'est pas anodin pour nous. Vous le savez bien.

Nous reconnaissons le progrès. Pour avoir un ASMR III, les discussions que nous avons eues concernaient (vous vous en doutez) le long terme, tant en efficacité qu'en tolérance, même s'il y a de bons espoirs, il n'y a pas encore de critère très solide sur les effets au long cours du médicament.

Je cède la parole aux membres de la CT qui le souhaitent.

M. le Pr CLANET.- J'aurai plusieurs questions. Tout d'abord, je voudrais dire en préambule que vous nous avez apporté un dossier qui est assez rare en pédiatrie, puisqu'il y a quatre études méthodologiquement d'excellente qualité et publiées dans des revues (nous l'avons noté) d'excellente qualité et de niveau élevé.

Ceci dit, il y a quelques points que je voudrais partager et quelques questions.

La première et je vais les citer et vous répondrez ensuite, c'est que vous avez fait ces études contre placebo. Je me demande (et nous avons discuté de cela) de savoir si dans ce type d'étude, il ne peut pas y avoir aussi un comparateur qui soit actif. Même chez les patients pharmacorésistants, l'effet placebo est de l'ordre de 20 %. Ce n'est pas négligeable.

Par ailleurs, les chiffres que vous avez présentés sont en relation avec non pas la population de l'étude dans son ensemble mais les patients qui sont sous clobazam. C'est une étude post hoc puisque c'est dans cette population qu'on a l'impression qu'il y a une efficacité plus marquée avec vraisemblablement une interaction entre le clobazam et le cannabidiol, qui est peut-être une interaction pharmacologiquement originale. Cela veut dire également que cela peut avoir des impacts négatifs. J'ai noté en particulier qu'il y avait, dans les études, une augmentation des effets sur la vigilance, et un certain nombre d'éléments de discussion que nous lisons dans les papiers rapportés est que cela pourrait expliquer un nombre de pneumonies un peu plus important chez les patients traités par rapport aux patients sous placebo. Vous nous direz ce que vous en pensez.

Le dernier point noté, c'est qu'il n'y a pas de différence dans la période traitée entre le nombre d'états de mal dans les patients traités et dans les patients sous placebo. C'est pourquoi je me demande pourquoi ce nombre d'états de mal est tout à fait identique.

Nous avons un certain nombre de points. Le point important, c'est la longue durée. Quand nous parlons des effets neurocognitifs, ce n'est pas sur le plan de l'amélioration, mais est-ce que l'association clobazam + cannabidiol sur le long terme n'a pas d'effet défavorable puisqu'on voit des effets sur la vigilance ?

Voilà les points à partager avec vous. Quels éléments de réponse avez-vous ?

M^{me} BIANIC (GW Pharma). - Merci pour vos questions.

Sur l'absence de comparateur actif, je rappelle l'hétérogénéité des traitements possibles. Il y avait plus de 30 combinaisons de traitement dans les essais. Le comparateur est actuellement la thérapie conventionnelle, qui est une combinaison d'antiépileptiques. En moyenne, il y avait entre trois et quatre médicaments antiépileptiques, mais cela peut aller au-dessus. Il n'y avait pas de possibilité d'isoler un comparateur actif. Je rappelle les recommandations de l'EMA concernant les études en épilepsie. Elle recommande des essais en add-on où nous ajoutons la thérapie évaluée à la thérapie conventionnelle.

Je laisse le Professeur Nabbout compléter ce point sur la polymédication des patients.

M^{me} le Pr NABBOUT, pour GW Pharma. - Je n'ai pas beaucoup à ajouter. Je ne veux pas personnellement que la discussion (j'adorerai que nous puissions la faire) devienne : quelles sont les bonnes façons de tester un antiépileptique. Je ne me mets pas au-dessus de nos agences de médicament européenne et américaine. Je suis d'accord que la difficulté dans les maladies orphelines, pour avoir des nombres de patients dans les études randomisées, contrôlées, qui sont adaptés à ce type d'étude, oblige à faire des études internationales. Du

moment que nous passons dans des études internationales dans ces deux pathologies, nous avons des médicaments et des protocoles utilisés complètement différents dans différents pays, pour des raisons de disponibilité des médicaments.

Pour donner un exemple, presque tous les patients avec syndrome de Dravet ont du stiripentol en France (DIACOMIT), avec du clobazam et plus ou moins de la DEPAKINE. En Italie, ils ont de l'ÉPITOMAX. Aux États-Unis, ils ont du KEPPRA avec ou sans clobazam, puisque ces deux médicaments ont été actés au cours de l'étude.

Faire des études avec des comparateurs qui sont différents pour avoir des nombres valables, c'est compliqué. C'est mon avis.

Le deuxième point, c'était pour le contre placebo. Je n'ai pas plus à dire là-dessus. Je vous laisse répondre aux autres et je prends la parole ? Vous me dites comment vous voulez faire.

M^{me} BIANIC (GW Pharma).- Pour le deuxième point, qui est sur la population sous clobazam, qui est la population de l'AMM, le CHMP avait conclu qu'il y avait probablement un effet de traitement indépendant, mais plus faible sans clobazam, probablement dû à une interaction pharmacocinétique bidirectionnelle augmentant la concentration des métabolites actifs pour les deux agents. Après, les résultats post-hoc sur la population sous clobazam ont été acceptés par le CHMP.

Sur les effets de vigilance par rapport aux pneumonies plus importantes, je pense que c'est également un point sur lequel les praticiens ont très attention. C'est éviter la polymédication pour minimiser les effets secondaires et peut-être que le Professeur Nabbout pourrait partager son point de vue sur l'association avec le clobazam.

M^{me} le Pr NABBOUT, pour GW Pharma.- L'étude a été faite en post-hoc. L'histoire ressemble aussi un peu au DIACOMIT/clobazam. Nous sommes dans des interactions pharmacocinétiques qui, dans la vie pratique et réelle, et nous avons déjà des données intéressantes, dans la vie réelle, et dans ce que nous avons très probablement, nous n'avons pas (je parle avec beaucoup d'attention) une vraie différence et obliger pour les années qui viennent à donner ce médicament exclusivement avec le clobazam, c'est très personnel, mais nous le partageons dans la communauté médicale, est un point à discuter.

Je suis tout à fait d'accord avec vous, Monsieur, sur les effets des benzodiazépines. Il est vrai que probablement les doses, comme avec... Je suis désolée, je fais l'analogie avec le DIACOMIT, parce que les deux passent par le cytochrome. Nous avons préconisé déjà (et cela doit rapidement ressortir) de donner des doses moins importantes de clobazam.

Je pense que ce sont deux points importants qui vont rapidement être vus avec les études en vie réelle. J'espère que notre papier en fait partie et il y aura d'autres papiers en Europe. J'espère aussi le registre dont vient de parler M^{me} Bianic.

Si vous me permettez, je voudrais parler de l'état de mal. L'état de mal chez ces patients, surtout dans le Dravet, survient avec la fièvre et l'infection. Là aussi, chez ces patients, même contrôlés avec d'autres médicaments (je parle en général), malheureusement, nous avons des anticrises, nos médicaments antiépileptiques, et c'est le travail que nous faisons au niveau de la ligue internationale. Nos médicaments aujourd'hui ne sont pas des anti-épileptogènes. Le terme antiépileptique qui va être enlevé de la nomenclature des termes peut inclure que nous modifions l'histoire de l'émergence des crises. Donc, nos médicaments sont développés et testés pour diminuer les crises. On est « anti-événement crise ». Le fait que les états de mal augmentent avec de la fièvre ne peut pas être un critère de jugement. Nous pensons qu'il diminue. Mais avec les médicaments que nous développons, ce n'est pas le cas.

Je vous laisse la parole et vous me dites quand je dépasse mon temps surtout.

M. LE PRÉSIDENT.- Il est quasiment dépassé. Nous avons deux petites questions à poser.

M^{me} le Pr NABBOUT, pour GW Pharma.- Désolée !

M. LE PRÉSIDENT.- Non, c'est très intéressant. C'est un beau dossier. Vos explications sont claires et intéressantes. Il n'y a pas de problème.

M. Le Pr MERCIER.- J'avais une question pour le Professeur Rima Nabbout, que je salue ici, parce qu'elle m'avait offert une chaise quand j'étais en train d'attendre dans son service.

La première remarque, c'est celle du Professeur Michel Clanet : c'est un dossier absolument remarquable. Il est rare d'avoir dans deux dossiers rares et pédiatriques un concentré de si bonnes publications dans les meilleurs journaux. Mais ce médicament pose des problèmes. Le premier est celui de son mécanisme d'action. On a tous compris que dans les épilepsies complexes et difficiles à traiter, nous aboutissons toujours à un cocktail de médicaments, je n'ose plus dire antiépileptiques, mais voilà.

Le problème, c'est : qu'est-ce que modifie le cannabidiol ? Y a-t-il un effet sur les canaux ioniques neuronaux, notamment dans le syndrome de Dravet, ou est-ce un effet d'interaction avec d'autres médicaments comme le clobazam ?

Par ailleurs, une grande partie de l'argumentaire que vous nous avez opposé était de dire que c'est un médicament antiépileptique, donc on ne peut juger que sur le nombre de crises. Mais le nombre de crises, la médiane ou en pourcentage, cela est modifié : réduction de 40 %. Mais il y a un nombre de crises par semaine ou par jour considérables, jusqu'à 1717 crises, pour les extrêmes. Est-ce que ceci a un sens clinique ? Nous réduisons de 40 %, c'est bien. Cela améliore peut-être la qualité de vie des aidants, mais est-ce que cela change beaucoup ?

Troisième question, si vous nous avez dénié la question sur le pronostic neurologique, nous urgentistes, pauvres de nous que j'étais pendant 10 ans, nous avons appris que dans les états de mal convulsif, cela participait à la détérioration neurologique. Est-ce que la réduction des

crises s'accompagne ou non d'une amélioration du pronostic de cette encéphalopathie convulsivante ?

C'étaient les vraies questions que j'avais envie de te poser. Quelles sont les réponses ?

M^{me} le Pr NABBOUT, pour GW Pharma.- Je commence par la dernière, par rapport aux états de mal. Sur les états de mal convulsif, nous savons au niveau des travaux sur l'animal que nous pouvons avoir des détériorations qui suivent ces états de mal, mais il faut voir sur la longueur et la durée du développement ce que cela donne chez des patients qui ont déjà des anomalies génétiques, qui sont des anomalies génétiques du développement.

Il faut comprendre (et nous avons publié en 2013 un premier des papiers dessus), c'est que le devenir cognitif (j'y reviens, je suis désolée, sans parler de la qualité de vie) des patients est complexe parce qu'il est sous l'emprise de la pathologie, qui est une pathologie comportementale et de l'épilepsie qui bien sûr peut l'aggraver.

De là, nous partons dans le raisonnement. Nous diminuons les doses de 30 à 40 %, et ce que nous pourrions diminuer face une situation où on avait beaucoup de pharmacorésistance, cela ne peut être que du gain dans la qualité de vie et le développement. Le raisonnement est basé exactement sur ce que vous dites.

Le deuxième point, c'est le long terme. J'ai fait part, et d'ailleurs j'en suis désolée, pour la première question, toujours de l'effet des crises mais c'est aussi intéressant. Aujourd'hui, les encéphalopathies épileptiques, nous les appelons les encéphalopathies développementales et épileptiques, pour mettre en avant ce côté qui est du développement et de la maladie neurologique chez l'enfant.

C'est le premier point. Ai-je oublié le deuxième point ? C'était la détérioration et le long terme. Je rêve d'arriver au jour, c'est majeur, où nous pourrions changer comment mesurer l'efficacité et la tolérance des médicaments dans les épilepsies développementales de l'enfant.

Aujourd'hui, le point que je pense important à mettre en avant, c'est que nous n'avons pas ces moyens, sauf si nous disons, au niveau de nos agences, qu'un médicament ne peut être jugé sur son efficacité que dans 18 ans. Je ne veux pas ouvrir les portes que, nous, médecins, nous aimerions ouvrir avec vous. Ce n'est pas le moment.

Le troisième point pour le clobazam, ce sont des datas assez intéressantes, mais ce qui est majeur dans le clobazam et le CBD et le mode d'action du CBD, c'est que le CBD est aussi actif chez les patients sans clobazam. Ce n'est pas anecdotique. C'est vrai. Nous savons très bien (et c'est là où les datas en vraie vie et ce qui est en train d'être fait) : il y a des patients qui n'ont pas le SIP activateur et où le taux de clobazam n'a pas augmenté (je parle surtout du DIACOMIT) et l'efficacité a été présente. Les datas ont été présentées. Je ne vais pas y revenir, mais quand nous ajoutons le clobazam, et je vais demander au professeur Mercier son avis, que fait l'urgentiste quand un malade arrive avec une exacerbation des crises ? L'urgentiste en attendant le neuropédiatre ou le neurologue ajoute du clobazam ou du norclobazam pendant

quatre ou cinq jours pour calmer les crises. Tous les patients épileptiques, quand ils ont du clobazam avec, auront un effet supérieur. Nous le savons d'expérience.

Donc, le fait qu'il y ait ce duo clobazam CBD, c'est étonnant que cela étonne que ce soit plus efficace. Le clobazam avec chaque médicament ajoute une efficacité.

Le point, c'est combattre dans la vraie vie à mettre du CBD qui a d'autres effets, je ne parle pas des canaux ioniques, des cascades inflammatoires. C'est un médicament qui, quand il agit, agit par plusieurs mécanismes d'action, mais nous le savons d'autres médicaments. Bien sûr, il a l'effet complémentaire avec le clobazam qui est pharmacocinétique mais que l'on trouve dans beaucoup d'autres médicaments.

J'espère avoir répondu. L'épileptologie, c'est beaucoup de passion.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. C'est parfait.

Une dernière question de Serge très courte.

M. le D^r KOUZAN.- Comme nous discutons d'une quantité d'effet et que par-delà des très grandes dispersions et résultats de crise, que considérez-vous comme médicalement pertinent, sachant que pour un ASMR III, il faut qu'il y ait un saut qualitatif net ?

M^{me} le Pr NABBOUT, pour GW Pharma.- Un médicament pertinent dans l'épilepsie est un médicament qui peut améliorer les crises, qui peut améliorer la qualité de vie et qui peut, en diminuant les crises, permettre à l'enfant de pouvoir faire sa rééducation, son interaction, de façon meilleure et de diminuer son hospitalisation et ses recours aux urgences. Je n'ai pas parlé du coût de tout cela, parce que je parle maintenant du patient et non pas du coût de la santé.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce le cas pour le médicament dont nous discutons aujourd'hui ? Qu'avez-vous comme message en termes de données représentatives de ce saut significatif ?

M^{me} le Pr NABBOUT, pour GW Pharma.- Dans les données de la vraie vie, les agences et les gens de la régulation doivent regarder les RCT. Dans la vraie vie, ce médicament ne donne pas une efficacité chez tous les patients, mais les patients chez qui il donne une efficacité, il améliore leur qualité de vie et il améliore la vie de la famille et des soignants autour de l'enfant. Il agit, en de bonnes mains et en ajustant les comédications (nous l'avons mis dans notre papier de vie réelle) en donnant de vrais résultats positifs sur la qualité de vie de l'enfant et de sa famille.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Nous arrêtons là. Merci infiniment pour vos propos vraiment très intéressants et très humains. Et très précis.

M^{me} le Pr NABBOUT, pour GW Pharma.- Merci à vous.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons vous quitter et délibérer entre nous.

(Les représentants de GW Pharma quittent la visioconférence.)

Nous n'avons plus beaucoup de temps pour discuter. Nous avons dit énormément de choses. Elle a répondu de façon très claire. Elle était très agréable et convaincante. Nous avons un beau dossier, comme ça a été souligné à plusieurs reprises, avec des effets tout de même importants.

Nous sommes dans le cadre de l'évaluation de l'ASMR. Les effets sont importants avec une diminution de 40 % du nombre de crises. Les études sont d'excellente qualité avec une qualité de vie améliorée.

Le petit défaut, c'était le problème de l'évolution à long terme. Elle l'a bien dit. C'est très compliqué. Je ne sais pas si Michel veut ajouter quelque chose. Les troubles neurocognitifs à long terme et leur évolution, c'est très compliqué. Pour le reste, le dossier est solide. Il nous reviendra de voter sur ce que nous pensons.

M. le P^r CLANET.- La question, c'est de savoir si nous avons affaire à un médicament qui est un nouvel antiépileptique original et plus efficace que les autres, ou si nous sommes avec un antiépileptique, un de plus parmi les autres.

Vous avez vu que les stratégies thérapeutiques suivant les pays sont extrêmement variables. Les médicaments sont un peu tous équivalents.

Par ailleurs, nous manquons de données : les données dont elle a parlé, nous ne les avons pas (les données au long cours). En particulier, je ne sais pas si vous avez entendu ce qu'elle a dit, mais elle a dit : « Nous ne sommes pas encore adaptés parfaitement dans la stratégie thérapeutique de l'association avec le clobazam. Nous avons besoin de plus de recul pour savoir la dose de clobazam à donner avec le cannabidiol, etc. »

À mon sens, nous sommes encore dans : c'est un nouvel antiépileptique. Il apporte des effets antiépileptiques. Ce n'est probablement pas un médicament supérieur aux autres. Il apporte un élément de plus. Avec les données d'aujourd'hui, un ASMR IV reconnaîtrait bien cela.

Si nous donnons un ASMR III, c'est qu'on donne un plus au développement fait dans une maladie rare, une encéphalopathie rare, avec des études méthodologiquement bien faites.

M. LE PRÉSIDENT.- Et des effets tout de même importants.

M. le P^r CLANET.- Sur une petite durée, avec des conséquences sur la vigilance non négligeables. Je pense que nous avons besoin des éléments de plus long terme.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour les troubles neurocognitifs, elle disait qu'il fallait 15 ans. C'est difficile de juger.

M. le P^r CLANET.- Dans les discussions des essais thérapeutiques, des gens se posent la question de savoir si l'association avec le clobazam et les troubles de la vigilance associés ne sont pas délétères. Je l'envisage sous l'angle de la possibilité que ce soit un peu délétère.

M. LE PRÉSIDENT.- Au bout de combien de temps tu pourras juger ?

M. le P^r CLANET.- Elle est en train de le faire. Elle va publier quelque chose sur trois ans. Nous pouvons avoir une réévaluation avec des données de plus longue durée qui viennent du centre et dans lesquelles nous pourrions nous assurer que le médicament apporte vraiment un plus qui mérite un ASMR III.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. le P^r NIAUDET.- J'ai une question sur le nombre de crises. Il y a des variations entre 14 et 3000 crises sur 28 jours. Quelle est la proportion de patients pour lesquels nous pouvons dire qu'il y a une amélioration de la qualité de vie ?

M. LE PRÉSIDENT.- Michel, tu peux peut-être répondre.

M. le P^r CLANET.- Non, je n'ai pas les éléments.

[REDACTED], pour la HAS.- La qualité de vie est évaluée avec deux échelles au cours des études, dans le Dravet et dans le Lennox-Gastaut (deux échelles spécifiques de l'épilepsie). Dans le Dravet, c'était une échelle spécifique chez l'enfant, et dans le Lennox-Gastaut, deux études enfants et adultes, car nous étions dans les deux populations. C'était un critère exploratoire qui n'était pas hiérarchisé contrairement aux autres critères mentionnés.

En termes de qualité de vie, sur une échelle de 0 à 100 points, il n'y a pas eu de différence observée, critère exploratoire. Nous étions sur des différences de l'ordre, dans Lennox-Gastaut, de 1,6 à 5,1 points, sur une échelle de 0 à 100, et dans le Dravet, de 1,5 à 3,8 points.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Jean-Christophe souligne qu'une étude d'extension répond à la question de la persistance d'efficacité à trois ans. C'est un point extrêmement important, mais il me semble que cette étude a fait l'objet d'un abstract mais n'a pas été publiée dans un article. C'est cela ?

M. Le P^r MERCIER.- Absolument. Ce dossier (c'est un peu comme dans la mucoviscidose) va s'étendre dans le temps. Il y a des perspectives. Nous n'en sommes pas complètement certains. Je comprends l'ASMR IV « sous réserve que des éléments long terme aillent dans ce sens ». D'un autre côté, vous avez tous insisté sur le fait que, dans une pathologie pédiatrique, orpheline, des travaux ont été faits de façon remarquable. Quelque part, ceci peut peut-être se valoriser. Nous pouvons hésiter entre le III et le IV. Je penche pour l'élément supérieur, comme je l'avais recommandé dans mon rapport, mais je respecte tout le monde.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Nous pouvons passer au vote. Nous avons bien évalué et discuté le dossier. Il est inutile, Mathilde, de revoter le SMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait. Ils revendiquent une ASMR III, vous pouvez mettre au vote l'ASMR à voter.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous gradez : III ou IV.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Il y aura des observations sur ce projet d'avis. Vous voulez les voir maintenant ou à la fin du vote de l'ASMR ?

M. LE PRÉSIDENT.- Vas-y pour les observations !

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Je peux partager mon écran.

[REDACTED], pour la HAS.- Cela a été envoyé hier soir.

Ces remarques sont suivant le vote de l'ASMR, mais nous pouvons mentionner dans les libellés de l'ASMR qu'il y avait quatre points sollicités par le laboratoire. Tout d'abord, il souhaiterait modifier le premier item : compte tenu de la démonstration de la supériorité du cannabidiol par rapport au placebo sur la variation de la fréquence totale des crises convulsives à court terme. Il souhaite qu'on supprime la mention de court terme. Suite à proposition du bureau, nous proposons de ne pas supprimer ce terme.

Nous avons mentionné une quantité d'effet supplémentaire modérée par rapport au placebo avec une différence médiane de l'ordre de -20 %. Ils souhaitent distinguer les résultats entre le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut. Les chiffres qu'ils ont mentionnés sont issus des sous-groupes en association avec clobazam. Nous maintenons les chiffres issus de la population ITT, population d'étude du critère principal. Mais nous proposons d'être cohérents avec ces résultats, sur proposition du bureau, et d'inclure les résultats suivant les deux types de syndromes. Ils étaient légèrement supérieurs dans le Dravet par rapport au Lennox-Gastaut.

Diapositive suivante, ils reviennent sur le point, compte tenu de la démonstration de la supériorité du cannabidiol par rapport au placebo sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment le taux de patients répondeurs au traitement et la variation de la fréquence totale des crises dans trois études sur les quatre concernées. Là ils souhaitent préciser les résultats pour un des critères de jugement secondaire, la réduction de plus de 50 % des crises. Effectivement, c'est un critère de jugement important dans l'épilepsie. Néanmoins, nous ne voyons pas l'intérêt de préciser ces résultats pour celui-ci. Pourquoi ne pas les préciser pour le second critère ? Nous proposons par cohérence de ne pas préciser les résultats sur les critères de jugement secondaires.

Les trois derniers points de l'ASMR : compte tenu de l'absence de données robustes de qualité de vie. Ils souhaitent modifier par le fait que la qualité de vie n'était exploitable du fait de la complexité des symptômes et de l'absence d'instrument de mesure adapté. Nous proposons sur suggestion du bureau de ne pas modifier, vu que la qualité de vie était un critère exploratoire. Nous proposons de maintenir ce qui avait été mentionné dans l'avis au préalable.

Deuxième point, on avait mentionné l'absence de données d'efficacité et de tolérance du cannabidiol à long terme, notamment en termes d'impact sur la détérioration neurocognitive et le développement psychomoteur des patients. Là, le laboratoire souhaite supprimer cette

absence de données en disant qu'il y a des données sur le maintien de l'efficacité et de la tolérance du cannabidiol à trois ans. Ces données ont fait l'objet d'abstract mais n'ont pas encore été publiées. C'est les résultats de l'étude qu'ils ont citée. Nous proposons de ne pas en tenir compte.

Enfin, ils souhaitent que l'on supprime cette option d'impact de la détérioration neurocognitive et le développement psychomoteur des patients et que l'on mentionne l'absence de données sur le maintien de l'efficacité au-delà de trois ans. Nous vous proposons de ne pas prendre en compte la modification. Ces données souhaitées ont été beaucoup discutées au cours de l'examen en commission, notamment à la demande de l'expert, et soulignées par le Professeur Nabbout. Nous vous proposons de ne pas prendre en compte cette modification.

Enfin, dernier point, on avait mentionné : compte tenu du besoin médical très partiellement couvert dans un contexte de pharmacorésistance élevée et de maladies rares. Là, ils proposent de mentionner un besoin médical important pour le produit. Nous proposons de ne pas accepter. J'ai fait par cohérence avec d'autres avis rendus. Il faut savoir que nous avons des comparateurs cliniquement pertinents dans cette indication de pharmacorésistance. Il y a des alternatives médicamenteuses qui existent. Le besoin médical est très partiellement couvert, mais nous avons des alternatives médicamenteuses.

Les derniers avis avec besoin médical important, c'était MYALEPTA. On était dans le cadre d'une maladie rare avec un besoin non couvert vu qu'il n'y avait pas d'alternative. BACLOCUR, il y avait un besoin considéré comme non couvert en dernière ligne sans alternative médicamenteuse avec une grande population concernée.

Par cohérence, je propose de ne pas modifier ce point, si vous en êtes d'accord.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

██████████, pour la FIAS.- Sur la place dans la stratégie thérapeutique, ils veulent rajouter le fait qu'il faut rappeler que pour le valproate de sodium, il y a une vigilance à avoir chez les femmes en âge de procréer, même si les grossesses ont des situations exceptionnelles dans ces épilepsies. Nous proposons de ne pas accepter compte tenu de la rareté des cas et par cohérence avec le dernier avis rendu dans le Dravet, INOVELON.

Population cible : nous avons basé le calcul sur les données Orphanet (rapport de 2019). Ils proposent d'intégrer dans le calcul les résultats d'une revue systématique de la littérature mais où les données sont non-spécifiques à la population française et des conclusions d'un groupe de travail interne avec trois experts neurologues français et les résultats d'une étude de marché. Nous proposons de ne pas accepter la modification.

Il y a deux derniers points sur les recommandations. Vous aviez souligné le warning sur le conditionnement du produit, avec le fait que ce soit un flacon multidose avec deux dispositifs d'administration graduée et une posologie exprimée en ml au lieu de mg, ce qui nécessite une conversion. Ils souhaitent ajouter le fait que la conversion sera faite par le prescripteur et le

pharmacien pour éviter le risque d'erreur médicamenteuse et également supprimer le fait que la Commission souhaite la mise à disposition d'un dispositif plus adapté aux posologies. Nous proposons de ne pas accepter ce point très discuté.

Enfin, sur la demande de données complémentaires, vous avez souhaité la mise en place d'un suivi de cohorte pour décrire les caractéristiques et évaluer l'efficacité sur les différents points crises convulsives, détérioration neurocognitive et impact sur le développement psychomoteur et la tolérance. Ils proposent de préciser « pour confirmer l'efficacité ». Nous proposons de ne pas accepter. Supprimer la notion de détérioration neurocognitive et impact sur le développement psychomoteur. Nous proposons de ne pas accepter.

Ils souhaitent inclure la description de la pratique clinique en vie réelle. Nous proposons d'accepter. Ce sera un point intéressant à voir.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci [REDACTED]. Cela peut paraître sévère, ces mesurés et refus, mais c'est pour être équitable par rapport aux autres médicaments. Je n'ai pas beaucoup de remarques à formuler.

Quand tu dis que nous refuserions l'idée que le besoin médical est important, eux demandent à souligner que le besoin médical est important et toi, tu dis qu'il ne faudrait pas le souligner.

[REDACTED], **pour la HAS.**- C'est à votre convenance. Je l'ai fait par rapport à d'autres avis. Nous avons rendu un avis INOVELON, extension pédiatrique dans le Dravet uniquement. Nous n'avons pas mentionné le besoin médical important (la notion d'important). J'ai regardé les deux avis récents rendus où vous avez mentionné le besoin médical important dans le niveau d'ASMR. C'était parce que nous étions dans des cas où il n'y avait aucune alternative disponible.

Pour EPIDYOLEX, nous avons des comparateurs cliniquement pertinents en situation de pharmacorésistance. C'est peut-être un point à soumettre à discussion. Comme vous le souhaitez.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons expliquer que le besoin médical est important au regard du faible nombre d'alternatives.

[REDACTED] **pour la HAS.**- C'est un point que nous pouvons discuter.

M. LE PRÉSIDENT.- Il ne faut pas gommer le fait qu'il y a un besoin médical important et que le médicament apporte quelque chose.

Nous commençons par le vote sur l'ASMR. Je reviens en arrière. Élisabeth, je te laisse appeler tout le monde.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Maintien d'une ASMR IV : 16 voix

ASMR III : 6 voix

Merci Élisabeth.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est maintien du IV.

M. LE PRÉSIDENT.- Maintenant, il faut voter sur les modifications proposées. Êtes-vous d'accord avec les remarques qui ont été formulées par [REDACTED] ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour prendre en compte vos discussions, nous pourrions ajouter dans la partie recommandation de la CT, le fait que vous soulignez la qualité du développement clinique mis en place dans une maladie rare et une population pédiatrique. Vous l'aviez fait récemment pour TAREG, un sirop dans l'HTA chez l'enfant. Nous pouvons le souligner de façon plus importante que ce qui est dans l'avis, dans la partie recommandation de la CT au regard de vos échanges.

M. LE PRÉSIDENT.- Sur les données à plus long terme, Jean-Christophe a eu raison de souligner qu'à trois ans, il y a eu une étude réalisée, un abstract. Nous étions demandeurs d'études au long cours. Je ne sais pas comment le formuler.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez formuler que vous souhaitez être destinataires de suivi au long terme de ce médicament pour évaluer l'efficacité et la bonne tolérance de cette association. Vous souhaitez être destinataires des résultats de suivi de l'étude.

M. LE PRÉSIDENT.- Pouvons-nous parler des troubles neurocognitifs ou pas ? Est-ce un peu présomptueux ? Je m'adresse à Michel.

M. le P^r CLANET.- Les troubles neurocognitifs, c'est surtout que cela ne dégrade pas, mais ce sera difficile à dire. Je n'ai pas de compétence dans ces encéphalopathies.

Nous avons déjà demandé la longue durée sur le projet d'avis ?

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

[REDACTED], **pour la HAS.**- Nous avons demandé un suivi. Quand le Professeur Nabbout parle de l'étude à trois ans qui doit être publiée, GWPCARE5, elle doit finir en juin 2020. C'est peut-être en cours de publication. Nous avons souhaité, de ce fait, un suivi d'une cohorte spécifique des patients traités en France, pour décrire leurs caractéristiques et évaluer l'efficacité et la tolérance sur une durée minimale de 12 à 24 mois chez les patients traités spécifiquement en France. Les patients inclus dans GWPCARE5 sont issus des quatre études avec peu de centres français. Nous étions limités.

M. LE PRÉSIDENT.- Faut-il demander à revoir le produit dans trois ans ?

██████████, pour la HAS.- J'ai oublié de mentionner que vous aviez souhaité que le recueil des données soit défini en collaboration avec les centres de référence et de compétence des épilepsies rares et vous souhaitiez obtenir dans un délai maximum de cinq ans en vue d'une réévaluation. Nous pouvons le revoir avant, bien sûr.

M. LE PRÉSIDENT.- Dès qu'ils ont les données.

██████████, pour la HAS.- Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M. le Pr GUEYFFIER.- Sur les propositions de modification, on dit que la CT demande d'évaluer l'efficacité des médicaments en vie réelle. Cela me semble maladroit dans la mesure où on ne prend pas en compte le type de données dans l'évaluation des dossiers. Je propose de remplacer par : observer l'évolution des patients sous traitement. C'est légitime. C'est des données observationnelles et non pas comparatives. C'est plus adapté.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons le formuler ainsi. Nous prenons en compte les données en vie réelle. Si c'est de bonne qualité, il nous arrive de les prendre en compte.

M. le Pr NIAUDET.- Nous pourrions accéder à la demande du laboratoire en disant qu'il y a un besoin médical important.

M. LE PRÉSIDENT.- Je le disais tout à l'heure. Nous allons le reformuler.

██████████, pour la HAS.- D'accord. C'est selon vous.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Nous pouvons l'accepter.

██████████, pour la HAS.- D'accord, dans le libellé de l'ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faudrait mettre au vote ce qui a été présenté par ██████████, modulo le besoin, le libellé de l'étude post-inscription, comme proposé par François, et vous soulignez la qualité de ces études dans la maladie rare.

Il faut mettre au vote en pour ou contre parce que nous sommes en retard.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour : unanimité — 22 voix.

M. LE PRÉSIDENT.- Je rappelle que nous sommes extrêmement en retard. Nous abordons le dossier suivant. Il faut quitter et revenir.

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