



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 mai 2021

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. FINTEPLA – Examen – Inscription (CT)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons le quorum. Pour ce dossier, il n'y a pas de départ. Monsieur Dulac n'a pas de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts pour ce dossier.

(Olivier Dulac rejoint la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour. Nous allons parler de FINTEPLA dans le cadre du syndrome de Dravet. D'abord, la chef de projet va nous présenter le dossier. Ensuite, nous te laisserons la parole, puis Michel Clanet, Jean-Christophe Mercier et Jean-Claude Daubert parleront. Il y a aussi une contribution d'association de patients. Il y a donc plusieurs personnes à écouter.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la demande d'inscription de FINTEPLA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Il s'agit d'une solution buvable à base de fenfluramine, indiquée dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres antiépileptiques chez les patients âgés de 2 ans et plus.

Je vais simplement commencer par une introduction du dossier en rappelant le contexte de mise à disposition du médicament et les mesures de réduction de risque et d'encadrement de ce produit qui en découlent. Je ferai ensuite un rapide point sur les données disponibles, et je laisserai ensuite la parole à notre expert et à nos référents.

Concernant l'historique de la fenfluramine, il faut savoir qu'elle a été mise à disposition dans les années 1970 dans l'indication de traitement de l'obésité des adultes. Des cas de cardiopathies valvulaires et d'hypertensions artérielles pulmonaires ont conduit à retirer du marché mondial, à la fin des années 1990, les spécialités à base de fenfluramine et également dérivées. Il faut noter que les doses de fenfluramine qui avaient été administrées à l'époque dans l'indication de traitement de l'obésité étaient comprises entre 60 et 120 milligrammes par jour, là où la dose maximale autorisée aujourd'hui dans l'indication du Dravet est de 17 à 26 milligrammes par jour.

Dans ce contexte, la prescription et la délivrance de FINTEPLA font ainsi l'objet de mesures de réduction de risque et d'encadrement, notamment vis-à-vis des deux risques cardiovasculaires que je vous ai mentionnés. Vous avez reçu le diaporama de l'ANSM, qui présente les différentes mesures prévues dans le cadre de cette AMM européenne, mais également des mesures au niveau national avec notamment un registre de suivi des échographies cardiaques. Je vais m'attarder sur un point principal, qui est le point relatif aux conditions de prescription et de délivrance du médicament, pour lesquelles FINTEPLA fait l'objet d'un programme d'accès contrôlé demandé au niveau européen.

Je vous ai partagé la diapositive. Concrètement, comment cela va-t-il se passer dans la pratique pour ce programme d'accès contrôlé ? Cela va consister à attribuer un numéro d'identification unique à chaque prescripteur, un numéro de programme d'accès contrôlé.

Pour obtenir ce numéro de PAC, les professionnels de santé susceptible de prescrire FINTEPLA devront d'abord se connecter sur le portail du programme d'accès contrôlé, s'enregistrer, enregistrer leur établissement également, puis ils recevront des informations sur les conditions d'utilisation de FINTEPLA, à l'issue desquelles ils devront attester avoir pris connaissance des risques cardiologiques liés à la prescription et de la nécessité de réaliser des échocardiographies, ainsi que de la conduite à tenir en cas d'apparition d'anomalies, qu'ils ne doivent pas utiliser FINTEPLA pour le contrôle du poids et également qu'ils utilisent FINTEPLA conformément au RCP de son AMM.

À l'issue de cette formation, les professionnels de santé recevront différents documents d'information et recevront donc ce fameux numéro d'identification unique, qui est également enregistré dans la base de données détenue par le laboratoire exploitant et par le distributeur.

Comment cela se passera-t-il pour le prescripteur et le pharmacien qui délivrera le médicament ? Lors de la prescription, le prescripteur de santé qui identifiera un patient susceptible d'être candidat au traitement remettra la brochure d'information aux parents dans le cadre de cette maladie pédiatrique, et si le professionnel de santé, le parent ou l'aidant décide d'instaurer le traitement, alors le prescripteur devra noter ce numéro PAC sur l'ordonnance. Puis, lors de la dispensation à l'hôpital ou en ville, le pharmacien commandera le médicament au distributeur en inscrivant le numéro PAC du prescripteur. Le distributeur devra vérifier que ce numéro figure bien dans la base de données, et uniquement dans ce cas il livrera la commande. Par la suite, le pharmacien pourra donc délivrer le médicament. Il faut noter que si le numéro PAC n'est pas indiqué sur cette ordonnance, le distributeur ne livrera pas la commande de ce médicament.

Je fais un rappel rapide pour les données que vous allez voir aujourd'hui pour l'inscription de FINTEPLA. La demande d'inscription repose sur deux études qui ont évalué la fenfluramine versus placebo chez des enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans atteints du syndrome de Dravet, en tant que traitement adjuvant chez des patients insuffisamment contrôlés par au moins un traitement antiépileptique en cours, dont une des études qui était spécifique chez les enfants insuffisamment contrôlés par le stiripentol en association au clobazam et/ou valproate de sodium.

Le laboratoire a également transmis l'étude de suivi en ouvert qui a inclus les patients des deux études précédemment citées, et qui avait pour objectif d'évaluer la tolérance de la fenfluramine jusqu'à 3 ans. Dans ces deux études, nous avons au total 119 et 87 patients inclus respectivement, d'âge médian entre 8 et 9 ans. Concernant les traitements reçus, la totalité des patients avaient reçu au moins un traitement antiépileptique antérieur. La majorité des patients, 85 % à 80 % pour une étude et 100 % dans la seconde avec stiripentol, avaient au moins 2 traitements antiépileptiques concomitants.

En termes de résultats, la supériorité de la fenfluramine versus placebo, tous deux en adjuvants, a été démontrée sur le critère de jugement principal, qui était la variation moyenne de la fréquence totale des crises convulsives pendant la période de traitement, avec une différence de 62 % pour la première étude et de 54 % pour l'étude en association au stiripentol. Il a également été observé une différence démontrée sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés, le pourcentage de patients ayant une réduction d'au

moins 50 % de la fréquence des crises convulsives, et la durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long pendant la période de traitement.

Dans le cadre de cette demande d'inscription, le laboratoire souhaite un SMR important, une ASMR III et un intérêt de santé publique. Comme vous l'a rappelé le Président, nous avons sollicité pour ce dossier le Professeur Dulac, ainsi que nos 3 membres référents, Messieurs Clanet, Mercier et Daubert. Enfin, il y a une contribution de l'association Alliance Syndrome de Dravet. Je leur laisse la parole.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. C'est à toi, Olivier.

Olivier Dulac.- D'abord merci de votre confiance, de m'avoir confié ce dossier. Il se trouve que c'est un produit que je connais assez bien parce que dans les années 1970, c'est moi qui faisais les prescriptions quand je travaillais avec Aicardi. C'est d'ailleurs lui, avec Gastaut, qui avait rapporté les observations d'amélioration des enfants. On ne connaissait pas encore le syndrome de Dravet, mais c'était une forme d'épilepsie où il y avait énormément de convulsions et une sensibilité à la fièvre. Nous l'avions remarqué quand même.

Un grand nombre de ces enfants sont partis ensuite en Belgique parce qu'il n'y avait pas de structure pour les accueillir en France. C'est ce qui vous explique que ce soient les Belges qui aient mis le doigt sur une efficacité antiépileptique au moment où le Dravet a été identifié, et où il a donc été possible de rapprocher toutes ces observations.

J'ai lu le dossier avec cette connaissance. J'étais quand même très étonné que l'on recycle, pour les enfants, un médicament qui avait été interdit chez l'adulte. Je veux bien que ce soit une question de dose, mais j'ai eu beau chercher dans le dossier, je n'ai trouvé aucune indication sur le plan de la pharmacocinétique, des concentrations sanguines, en quoi le stiripentol peut le modifier, etc. C'est quelque chose qui m'apparaît être une fragilité du dossier.

La deuxième chose est qu'il n'y a pas, dans le dossier que j'ai vu, de données de toxicologie importantes. On s'attendait à ce que le dossier de Servier ait été analysé et qu'il y ait tout de même quelques données qui nous permettent de savoir un peu plus précisément ce qu'il se passe, ce qui n'est pas le cas. Je ne sais pas si en 1970, avant l'histoire du MEDIATOR, la pharmacovigilance était suffisante pour que ces données soient répertoriées et qu'elles soient ensuite accessibles par d'autres personnes qui pourraient être intéressées par le produit. C'est une deuxième question ouverte.

La pharmacocinétique est intéressante également parce que comme vous le savez peut-être, le stiripentol, qui est le premier médicament qui a été enregistré pour le syndrome de Dravet, est également un produit qui interagit de façon importante sur le plan pharmacocinétique, puisqu'il élève les concentrations, en particulier des benzodiazépines, et surtout du clobazam, et de façon un peu moins nette du valproate, qui sont les deux médicaments avec lesquels il est indiqué de donner le stiripentol. Là, on ne sait pas du tout si le stiripentol modifie la concentration sanguine de la fenfluramine. C'est donc également une question ouverte.

Enfin, dernière chose, on ne sait pas ce qu'il y a comme données précliniques. Tous les produits sont étudiés en général pour savoir leur effet sur des modèles animaux, et ici ce n'est

pas le cas, du moins je ne l'ai pas trouvé dans le dossier. Je m'interroge donc, parce qu'on sait que ce produit agit sur les monoamines, mais à ma connaissance les monoamines ne sont pas impliquées dans l'épilepsie, donc cela reste une question ouverte. En général, on commence à connaître l'effet d'un produit quand on se pose des questions sur un mécanisme possible. Si on ne s'est jamais posé la question sur le mécanisme d'action de ce produit dans l'épilepsie, c'est-à-dire sur les neurotransmetteurs impliqués dans l'épilepsie, avant tout glutamate et GABA, on ne voit pas très bien comment l'on pourrait avoir une réponse, parce qu'il faut quand même des modèles relativement spécifiques.

Ces réserves mises à part, il n'y a aucun doute que le produit est actif et il n'y a aucun doute que ces enfants ont besoin de progrès dans le domaine des anticonvulsivants, parce que la vie de ces enfants et de leur famille est un véritable enfer. En effet, ces crises sont totalement imprévisibles. Elles durent souvent très longtemps, elles peuvent éventuellement les tuer. Voilà une pathologie dont on peut difficilement imaginer la catastrophe que c'est quand on ne l'a pas vécue soi-même. Je suis maintenant prêt à répondre à vos questions. Je crois que c'est la meilleure façon de faire.

Pierre Cochat, le Président. - Auparavant, si cela ne t'ennuie pas, nous allons écouter les autres experts. Cela permettra ensuite d'avoir une discussion plus globale. Michel, si tu veux prendre la parole.

Michel Clanet, le Vice-Président. - Oui. Je pense que je n'ai pas énormément de choses à ajouter à ce qui a été dit. Olivier a mis le doigt sur les difficultés de ce dossier. Il n'y a aucun doute que ce médicament a une efficacité antiépileptique démontrée dans ces deux essais thérapeutiques. Il me semble que ces deux essais thérapeutiques, dans leur design, sont tels que les dossiers que nous avons vus antérieurement, et en particulier l'EPIDYOLEX, cannabidiol, il n'y a pas très longtemps.

La question que l'on peut se poser, mais probablement qu'Olivier nous le dira tout à l'heure, est de savoir si dans ce type d'essai, au niveau de la pharmacorésistance, le comparateur doit être ou peut être le placebo. Nous aurions bien aimé avoir le cannabidiol comme comparateur, mais ils ont un développement concomitant.

En fait, les questions qui vont se poser et pour lesquelles les autres experts nous diront ce qu'ils en pensent, et en particulier Jean-Claude, ce sont les problèmes de la relation entre le bénéfice, qui est réel même s'il ne guérit pas, et les effets indésirables et en particulier le problème des valvulopathies. Les incertitudes que j'ai soulevées là-dessus sont, d'une part, le fait de savoir si les régurgitations valvulaires qualifiées de traces ou autres anomalies échocardiographiques constatées dans les études sont physiologiques.

J'ai été frappé de voir quand même que l'étude de suivi au long cours qui est rapportée, avec le suivi échocardiographique, semblerait être d'après ce que disent les auteurs la première étude où l'on a une idée de l'évolution de l'échocardiographie chez des enfants en général.

Ensuite, si jamais l'on rentre là-dedans, c'est un traitement qui va être pris au long cours. Peut-on penser, si jamais on met en évidence des anomalies valvulaires, qu'il y aura une réversibilité des anomalies valvulaires à l'arrêt du traitement ? Nous ne le savons pas, et je pense que ce

sont des éléments que l'on aurait pu essayer d'avoir dans les données de pharmacovigilance que nous avons par ailleurs.

La troisième chose, et je crois que nous avons discuté de cela une fois avec Pierre Cochat une fois, est la question suivante. Que sait-on de la physiopathologie des lésions induites sur les valves chez l'enfant et l'adolescent ? On propose une surveillance tous les six mois. Est-ce pertinent ou pas ? Faudrait-il plus long ou plus court ? Tous ces sujets font que l'on a encore beaucoup d'incertitudes sur un dossier qui est par ailleurs d'une durée relativement courte. Oui, nous avons besoin encore de ce type de médicament, mais d'une part on ne sait pas très bien le positionner dans la stratégie. Est-il mieux ou moins bien que le cannabidiol ? Surtout, et malgré le plan de gestion des risques, qui est effectivement un plan de gestion des risques important, pouvons-nous considérer que toutes les incertitudes concernant les risques vont être levées ? Voilà mes questions.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci beaucoup, Michel. Jean-Claude ? Olivier, pour information, Jean-Claude est cardiologue.

Claude Daubert, membre de la CT.- Je vais me limiter aux effets cardiovasculaires des fenfluramines. Je rappelle d'abord que cette famille comporte trois produits principaux, qui ont des effets anorexigènes revendiqués ou masqués :

- la dl-fenfluramine, que l'on étudie avec le FINTEPLA, qui a été commercialisée dans les années 1970 sous le nom de PONDERAL ;
- la dexfenfluramine, l'énantiomère de la dextrogyre, qui a été commercialisée sous le nom d'ISOMÉRIDE, avec une AMM en France en 1985 ;
- le benfluorex, que tout le monde connaît sous le nom de MEDIATOR.

Ces trois produits ont en commun d'être totalement métabolisés en norfenfluramine, qui est un métabolite actif responsable de l'essentiel des effets thérapeutiques, mais aussi de l'essentiel de la toxicité des drogues, en particulier de leur effet fibrosant. PONDERAL et ISOMÉRIDE avaient été commercialisés dans le traitement de l'obésité. Ces deux médicaments ont été retirés du marché en 1997 après avoir été rendus responsables de cas d'hypertension artérielle pulmonaire, qui étaient surtout le fait d'ISOMÉRIDE, et de valvulopathies fuyantes, qui étaient surtout le fait de PONDERAL, donc le produit qui nous intéresse aujourd'hui. Ces valvulopathies fuyantes étaient dues à une fibrose rétractile des valves cardiaques, essentiellement du cœur gauche, mais pouvant aussi toucher le cœur droit.

Ces lésions très particulières étaient en fait connues de longue date dans les syndromes carcinoïdes, mais avaient aussi été décrites avec d'autres médicaments, en particulier des dérivés de l'ergot. L'incidence et l'histoire naturelle de ces complications cardiovasculaires des fenfluramines ne sont pas encore parfaitement connues. On dispose néanmoins de données observationnelles à grande échelle, en particulier un registre qui avait été établi dans l'état où l'obésité est la plus dominante aux États-Unis, l'Utah, ainsi qu'un essai clinique randomisé qui a été publié par Weismann dans le New England en 1998.

Les données de registre suggèrent :

- que le risque de développer une valvulopathie est 6 à 19 fois plus élevé sous fenfluramine, 6 fois pour les insuffisances mitrales et 19 fois pour les insuffisances aortiques ;
- que ce risque est plus élevé chez la femme que chez l'homme, et qu'il augmente proportionnellement à l'âge de début de traitement.

Malheureusement, nous n'avons pas de données chez l'enfant ou l'adolescent, mais en règle générale le risque est d'autant plus élevé que le produit est administré plus tard dans la vie. Ce risque est proportionnel aussi à la durée d'exposition du médicament. L'essai contrôlé de Weismann avait comparé fenfluramine et placebo, avec comme critère principal l'incidence de nouvelles fuites aortiques ou mitrales en échocardiographie.

Les résultats n'ont montré qu'une faible augmentation de l'incidence des fuites valvulaires sous fenfluramine, et respectivement de 16 % versus 11,8 % sous placebo pour les fuites aortiques. Il s'agissait pour la plupart de fuites de faible degré. Ceci dit, ces résultats ont été considérés à l'époque comme plutôt rassurants, mais l'étude avait une limite majeure, la durée de suivi n'était que de 70 jours. Il convient de rappeler que les cas de valvulopathies sévères qui avaient motivé la suspension des deux produits par la FDA en 1997 avaient été documentés après une durée d'exposition moyenne de 12,3 mois. Elle n'était inférieure à 3 mois que dans 8 % des cas.

En fait, ces données sont très proches de celles que l'on a observées plus récemment avec le MEDIATOR, le benfluorex, où la durée d'exposition chez des patients qui avaient une valvulopathie authentifiée n'était inférieure à 3 mois que dans une minorité de cas, 1,2 %. Il y a donc un parallélisme entre ce qui avait été observé avec PONDERAL et ce qui a été observé plus récemment avec MEDIATOR.

Je reviens très brièvement sur l'étude contrôlée de Weismann, qui avait quand même un intérêt puisqu'elle apportait quelques informations utiles sur l'éventuelle régression des lésions après arrêt du traitement. C'est pour répondre en partie aux questions qui étaient posées par Michel. Tous les patients dans cette étude, qu'ils soient dans le bras fenfluramine ou dans le bras placebo, avaient eu un contrôle échocardiographique 12 mois après l'arrêt de l'essai, alors que l'aveugle était maintenu.

Une diminution de la fuite aortique avait été observée dans une proportion significativement plus importante de patients dans le bras fenfluramine, comparé au bras placebo. En revanche, la réduction n'était pas significative pour l'insuffisance mitrale. Néanmoins, ces données suggèrent que des lésions peu évoluées peuvent régresser après arrêt précoce du produit inducteur. Ces observations sont en accord avec des données expérimentales. Il existe un modèle animal de valvulopathies médicamenteuses induites par injection de sérotonine, ou un produit que connaît bien Michel, le pergolide, qui est un antiparkinsonien.

Sur ce modèle, les auteurs avaient démontré qu'une régression des anomalies valvulaires morphologique et histologique était possible lorsque l'exposition au médicament était précocement interrompue. Ce qu'il faut retenir de cela, c'est que pour qu'apparaisse une valvulopathie significative, il faut quand même un certain temps, sans doute plus de 3 mois,

et que sur des lésions précocement constituées, la réversion est possible après l'arrêt du médicament. Ceci dit, ce sont plus des preuves expérimentales que cliniques.

Pour en revenir à FINTEPLA, il appartient à une famille de médicaments qui a été rendue responsable de graves problèmes cardiovasculaires chez l'adulte, nous venons de le voir. Il n'existe toutefois pas de données chez l'enfant, où ces produits n'ont été théoriquement pas prescrits. Il n'y avait pas d'AMM chez l'enfant en dessous de 18 ans pour ces différents produits, PONDERAL, MEDIATOR, etc.

Dans l'indication syndrome de Dravet, le produit sera utilisé à des doses totales que l'on dit 3 ou 4 fois plus faibles que celles qui ont été utilisées dans le traitement de l'obésité chez l'adulte. En fait, si l'on reprend la série initiale de Connolly avec la dl-fenfluramine, le PONDERAL, de valvulopathies probablement en rapport avec l'exposition à ce médicament, on voit que la dose moyenne utilisée chez les adultes obèses était de 0,6 milligramme par kilogramme de poids. Ces adultes avaient un poids moyen de 100 kilogrammes et la dose moyenne administrée était de l'ordre de 60 milligrammes. En fait, la dose maximum autorisée chez l'enfant est de 0,7 milligramme par kilogramme. On se retrouve donc devant des posologies qui, rapportées au poids, sont pratiquement les mêmes, au moins pour la dose maximale. Quand on dit que la dose sera 3 ou 4 fois plus faible, il faut quand même considérer le rapport au poids.

Il demeure donc une incertitude qui n'est pas levée par les données cliniques actuelles. On peut noter que dans les études contrôlées avec FINTEPLA dont a parlé Michel dont à l'heure et qui avaient comporté un examen échocardiographique à 12 mois, le taux de fuites valvulaires dites physiologiques était 3 fois plus élevé, à 16,4 % dans le groupe FINTEPLA, que dans le groupe placebo à 6 %, sans que l'on cherche si ces fuites minimales, de grade I, préexistaient ou non à l'exposition au médicament.

Je dois dire qu'avec l'expérience douloureuse du MEDIATOR, les cardiologues ont appris à se méfier des fuites minimales, ce que l'on appelle des traces ou des fuites physiologiques, qui sont susceptibles de progresser au fil des mois ou années jusqu'à devenir des valvulopathies sévères si l'exposition au médicament est poursuivie.

La seule étude prospective réalisée avec MEDIATOR, avec benfluorex, versus pioglitazone chez les patients diabétiques, l'étude REGULATE, avait montré une incidence 3 fois plus élevée de nouvelles fuites valvulaires à 1 an sous benfluorex, mais il s'agissait pour l'essentiel de fuites minimales ou modérées, de grade I ou II. Ces données pourraient suggérer qu'au moins pour benfluorex, il faut une exposition plus longue, probablement supérieure à 1 an, pour qu'apparaisse une valvulopathie médicamenteuse significative. Je rappelle que dans le suivi national MEDIATOR, le délai moyen d'exposition était de 71 mois, mais ces délais sont possiblement plus courts pour la dl-fenfluramine, le FINTEPLA.

Dans le registre de l'Utah, la durée d'exposition a été inférieure à 12 mois chez plus de la moitié des patients qui avaient développé une insuffisance aortique significative. Au total, le recul pour les études sur FINTEPLA ne permet pas d'exclure un risque potentiel, même si on ne sait théoriquement rien de l'enfant. Nous pensons qu'il justifie au minimum des précautions d'emploi, avec un suivi échocardiographique régulier des enfants, estimant les pressions pulmonaires et analysant les valves.

J'ai vu les propositions de l'ANSM, qui me semblent adaptées. Il faut certainement un examen de référence avant l'initiation du traitement. Cela n'a pas été fait dans les études FINTEPLA, ce qui fait que l'on ne sait pas si ce qui a été constaté à 12 mois préexistait ou non. Il faut donc certainement un examen de référence. La fréquence des contrôles ultérieurs peut se discuter. Je ne voudrais pas remettre en cause les propositions de l'ANSM, mais je pense que si un contrôle à 6 mois est souhaitable, compte tenu de ce que nous savons des délais d'exposition qui peuvent aboutir à une toxicité, le renouveler tous les 6 mois me semblerait quand même assez contraignant, et je pense qu'au-delà du premier contrôle à 6 mois, on pourrait se limiter à un contrôle tous les 12 mois si à 6 mois on n'a observé aucune anomalie.

Voilà ce que je peux vous dire aujourd'hui. Cela reste assez imprécis. Il reste pour moi à savoir si le bénéfice clinique que vous avez observé chez les enfants avec syndrome de Dravet justifie d'assumer ce risque potentiel à long terme. Il semble que le bénéfice clinique soit important. Le bénéfice à long terme n'est sans doute pas considérable, mais il est très difficile à quantifier actuellement.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup, Jean-Claude. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je n'ai pas grand-chose à apporter par rapport aux trois orateurs précédents, qui ont vraiment très bien fait le tour du problème. Néanmoins, je voudrais apporter quelques éléments historiques et personnels. J'ai travaillé à Cochin avec le Professeur Tuan Dinh-Wuan, qui est physiologiste. À l'époque, le Professeur Stephen Archer, qui est un spécialiste de l'hypertension artérielle pulmonaire qui a travaillé avec Kenneth Weir, a passé une année sabbatique à Cochin.

Nous avons été au laboratoire Servier pour expliquer les difficultés que nous avons avec la fenfluramine. À cette époque, avait été publié un article dans l'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine en 1998, sur les déficiences de production du NO chez les patients ou chez les rats qui étaient exposés à la fenfluramine et dexfenfluramine. Quelque part, nous avions donc un modèle. Nous avons vu immédiatement le laboratoire Servier se fermer. Le retrait du médicament du marché était en 1997, mais si mes informations sont exactes le MEDIATOR n'a été retiré du marché qu'en 2009 en France, et il y a peut-être un certain délai qui peut être expliqué par d'autres éléments que des éléments scientifiques. Je n'irai pas au-delà.

Ce que nous a dit Olivier, c'est qu'avec les difficultés du MEDIATOR, tous les malades avec syndrome de Dravet sont passés en Belgique. Il a fallu un décret royal belge pour que l'on autorise à nouveau l'utilisation de fenfluramine chez des enfants avec syndrome de Dravet.

Comme le dit le commentaire de Berkovic dans le Lancet qui accompagne la publication de l'article, « de tels effets indésirables auraient dû décourager toute utilisation de ce médicament ». Il a vraiment fallu la persévérance de nos amis neuropédiatres belges pour que l'on remette au goût du jour ce médicament. Aussi, la discussion est la balance bénéfice/risque.

Si le syndrome de Dravet est une encéphalopathie convulsivante débutant avant l'âge de 1 an et dominée par la fréquence des crises polymorphes, et Olivier nous a dit que c'était un véritable calvaire pour les parents et éventuellement pour les enfants, et si l'arsenal

thérapeutique s'est enrichi récemment du stiripentol et du cannabidiol que cette commission a évalués récemment avec une ASMR IV, et s'il y a deux essais randomisés qui montrent que clairement la fenfluramine a un effet positif en add-on thérapie, par contre le recul est complètement insuffisant pour éliminer des effets de long terme, à la fois sur le plan valvulaire, mais aussi sur le plan de l'hypertension artérielle pulmonaire. Il ne faut pas négliger cet aspect de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Aussi, ma proposition serait d'un SMR important et d'une ASMR IV, comme cannabidiol et stiripentol, mais il faut que ce soit quelque chose de provisoire, avec une réévaluation, une autorisation transitoire. J'ai vu comme vous les propositions de l'ANSM, mais il faut véritablement que cette prescription soit très encadrée, car si à nouveau nous avons des effets indésirables, vous voyez les conséquences qui pourraient s'appliquer aux différentes institutions telles que la Haute autorité de santé et la commission de la transparence, d'avoir de nouveau permis un médicament qui a été retiré du marché fort tardivement à cause d'autres interférences que des interférences scientifiques.

Pierre Cochat, le Président. - Merci. Il y a enfin une dernière contribution, celle de l'association de patients.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT. - C'est une contribution de l'Alliance Syndrome de Dravet. C'est une association qui a été créée en 2009, qui est agréée par le ministère de la Santé, et qui réunit à peu près 200 familles, principalement françaises mais aussi francophones, belges et canadiennes. Dans leur contribution, ils commencent par rappeler le fardeau dramatique de la maladie, évidemment pour les enfants, puisqu'ils la qualifient d'une épilepsie pharmacorésistante. Nous avons vu la fréquence. Elle s'accompagne de troubles neurodéveloppementaux globaux, de retards de développement après l'âge de 2 ans. Une partie des enfants est suivie dans les établissements médicosociaux. Il y a une fréquence importante de dyspraxies globales, et également des troubles du comportement et des interactions sociales. La moitié des patients avec syndrome de Dravet présente des troubles du spectre autistique. Il y a également des troubles alimentaires et du sommeil variables dans le temps.

Évidemment, l'impact sur l'entourage est extrêmement important, notamment aussi parce qu'il y a cette présence de mort subite du patient épileptique, indépendamment de la fréquence des états de mal. Il y a les hospitalisations, surtout au début, le suivi rééducatif fréquent, les nombreux dossiers à remplir, la logistique des soins et des traitements, puisque des médicaments sont en délivrance hospitalière uniquement. Tout cela est évidemment chronophage et modifie la dynamique familiale, de couple, sociale et professionnelle. Il y a ensuite un impact financier.

Ils ont eu accès au médicament, je pense, dans un ATU. Ils rappellent, sur la thérapeutique, que les traitements sont juste symptomatiques et qu'il n'y a aucun traitement curatif, et que dans 50 % des cas se rapportant à leur base, les enfants ont une trithérapie, voire une quadrithérapie. Ils citent la chirurgie et la pose d'un stimulateur du nerf vague, et un régime cétogène instauré en milieu hospitalier. Le suivi est donc très exigeant évidemment au début, mais par la suite aussi notamment pour suivre les bilans sanguins et surveiller les effets secondaires.

Sur la nouvelle thérapeutique, c'est un plébiscite puisqu'ils la considèrent comme une option thérapeutique supplémentaire en cas de pharmacorésistance, ce qui est le cas de tous les patients avec syndrome de Dravet. Ils font référence aux études réalisées en Europe et aux États-Unis, qui réduisent de façon significative l'épilepsie des patients. Ils notent donc une amélioration très importante de leur qualité de vie, avec une réduction majeure du nombre de crises et des comorbidités, une diminution des chutes et chocs liés aux crises, un meilleur sommeil, une diminution des troubles du comportement, une meilleure communication, une meilleure qualité de vie et donc de la famille, une diminution du stress global de tous les intervenants auprès du patient.

Ils demandent une délivrance en pharmacie, ou plutôt ils disent qu'elle serait souhaitable. Ils indiquent « aucune conséquence négative observée face à des bénéfices aussi importants ». Pour eux, le médicament augmente donc de façon considérable la qualité de vie du patient et de sa famille. Par ailleurs, il est simple d'usage, la surveillance est bien encadrée et l'efficacité peut être constatée en moins de 10 jours. Pour eux, pour terminer, c'est une thérapeutique supplémentaire indispensable.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Tous ces commentaires et points de vue sont très enrichissants. Nous allons reprendre les questions dans le tchat, Françoise ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- J'entends que la durée du traitement a une influence, et je voudrais savoir auprès des experts quelle est l'espérance de vie de ces enfants.

Olivier Dulac.- Il y a un risque de mort subite, la moitié des cas au cours d'un état de mal, l'autre moitié sans aucun rapport apparent avec une activité épileptique, donc possiblement en rapport avec des troubles du rythme cardiaque. Cela correspond à environ 10 % des patients qui ont un Dravet et disons que je pense que c'est entre 5 et 10 ans qu'il y a le maximum de morts subites.

Pour le reste, leur espérance de vie est longue, et en particulier elle se prolonge loin dans l'âge adulte. Récemment, Catherine Chiron a fait une revue de tous les patients traités par stiripentol à l'âge adulte. Elle avait une grande série. Ils étaient suivis à la Salpêtrière, puisque c'était l'équipe qui suivait nos patients une fois qu'ils étaient arrivés à l'âge adulte. Nous sommes donc devant un médicament qui va être utilisé pendant plusieurs décennies.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela ne facilite pas la question. Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Non, c'est clair.

Olivier Dulac.- Ce n'est pas une maladie dont l'épilepsie s'arrête. Elle devient un peu moins importante, mais elle ne s'arrête pas. Il y a environ 10 % des patients qui finalement sont sans crise.

Pierre Cochat, le Président.- Si j'ai bien compris, l'histoire naturelle nous dit que spontanément la fréquence des crises s'améliore un petit peu. C'est cela ?

Olivier Dulac.- Elle diminue, mais on a affaire à des crises qui sont au minimum 2 à 3 fois par mois dans les meilleures conditions. On peut se retrouver avec une crise par mois, mais cela ne permet pas d'arrêter le traitement surtout qu'encore une fois, ces médicaments ont pour

rôle très important de réduire mes états de mal. Même si les états de mal sont moins fréquents chez l'adulte, moi j'ai vu personnellement un état de mal de 2 heures à 18 ans.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- En dehors des crises, ce sont des enfants qui sont quand même très altérés.

Olivier Dulac.- Ils sont très altérés, absolument. Quand j'ai commencé, ces enfants étaient traités avec des inhibiteurs de canal sodium. C'était le TEGRETOL, puisqu'ils faisaient souvent des crises asymétriques, donc on disait que c'était des épilepsies partielles, jusqu'au moment où l'on a appris que c'était un canal sodium qui était dysfonctionnel, et que c'était cela la cause de l'épilepsie. On ne faisait donc qu'aggraver les choses avec le TEGRETOL. On s'en était rendu compte avant, mais au moins on avait une explication.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Dans ton rapport, tu parles d'autisme et du fait que ces enfants étaient considérés comme autistes.

Olivier Dulac.- C'est une grande particularité. Je suis arrivé à Marseille pour un stage de quelques mois au moment où Charlotte Dravet était en train de décrire ces enfants. L'une des choses qu'elle montrait, c'était une image dans laquelle les enfants du centre Saint-Paul, où ils étaient pensionnaires, allaient de l'endroit où ils avaient passé la matinée jusqu'à l'endroit où ils allaient déjeuner en passant par un chemin qui était arboré par des arbres, et le simple fait d'avoir des arbres dans un environnement ensoleillé suffisait à leur faire faire des crises tellement ils étaient photosensibles. Cette photosensibilité était en partie due au traitement par le TEGRETOL qui avait été instauré antérieurement.

C'est quelque chose qui a disparu quand on a arrêté d'utiliser les inhibiteurs de canal sodium, mais à cette époque, quand j'étais interne avec Aicardi, des enfants étaient tellement photosensibles, plus de la moitié étaient photosensibles, qu'ils regardaient le soleil pour se déclencher des crises. Je pense que cela les soulageait, d'une certaine façon. C'est cette tendance à se provoquer des crises qui génère un comportement autiste. Le PONDERAL avait comme réputation d'avoir un effet contre les symptômes d'autisme, et c'est la raison pour laquelle Aicardi et Gastaut ont tenté d'utiliser ce produit avec un certain succès. Les crises ont diminué, mais on ne s'est pas rendu compte qu'en réalité elles diminuaient parce qu'il avait un effet antiépileptique spécifique, indépendamment de la photosensibilité.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Ensuite, il y a un commentaire de notre chef de projet. Veux-tu préciser davantage la surveillance échographique ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'était simplement par rapport à la surveillance échographique. Il est bien prévu, dans le cadre de l'AMM, que l'on réalise une échographie cardiaque avant l'instauration du traitement afin d'exclure toute cardiopathie valvulaire ou HTAP. Il y aura également une surveillance en termes d'échographie tous les 6 mois au cours des 2 premières années, et ensuite se serait espacé à tous les ans.

Pierre Cochat, le Président.- Cela rejoint ce que proposait Jean-Claude.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est un peu moins contraignant, mais les familles devront tout de même s'y contraindre.

Pierre Cochat, le Président.- François Gueyffier ?

François Gueyffier, membre de la CT.- Je voulais apporter quelques précisions sur la nature des critères de jugement qui ont été associés à l'évaluation de ce médicament. Dans l'épilepsie, je crois qu'il n'y a pas de discussion, ils sont pertinents. Dans les valvulopathies, des données de type plutôt observationnel ont mis en relation les valvulopathies et les décès éventuellement afférents, avec des estimations allant jusqu'à 2 000 cas mortels sur des millions de prescriptions. Je crois que c'était 500 à 2 000 selon les enquêtes. C'est-à-dire que cela n'a pas l'air d'être négligeable, mais ce n'est pas non plus si considérable que cela.

Ensuite, un relativement bon niveau de preuve a été apporté par des études comparatives randomisées notamment REGULATE, à laquelle Jean-Claude faisait allusion, en sachant que le critère de jugement, c'était des valvulopathies minimales dont certains ont pu dire d'ailleurs qu'avec les propriétés anoréxiantes du médicament, comme les patients sous MEDIATOR étaient souvent des patients plutôt obèses, le fait d'avoir perdu quelque 10 grammes sous MEDIATOR pouvait faciliter le dépistage de ces valvulopathies. C'est vrai que l'on a connu, avec le développement de l'échographie cardiaque il y a 30 ans, la capacité à détecter des fuites qui sont tout à fait minimales et absolument pas cliniquement pertinentes.

C'était un peu pour positionner le débat. C'est sûr que c'est important de surveiller. Chez l'enfant, on n'a aucune idée de l'incidence de l'apparition de ces valvulopathies minimales. Évidemment, si de l'hypertension artérielle pulmonaire s'y associe, ou si la fuite devient moins négligeable, il est vraiment important de le détecter mais dans cette situation, le rapport bénéfice/risque tel qu'on peut le prévoir aujourd'hui est quand même vraiment du côté du bénéfice à moyen terme. Il n'y a aucune discussion possible. Cela reste plus incertain à long terme, un peu comme pour la vaccination anti-Covid, avec des points d'interrogation qui resteront à documenter largement. L'allusion au Covid est un peu erronée.

Pierre Cochat, le Président.- Merci Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. J'ai entendu que la dose qui était utilisée était une fraction de celle de l'adulte. Je voulais savoir si la relation dose/effet avait été étudiée, en particulier dans les doses qui se rapprochent de celle de l'adulte. C'est une question de pneumologue.

Pierre Cochat, le Président.- Je ne sais pas si tu peux répondre à la question, Olivier.

Olivier Dulac.- Dans le dossier, il n'y a pas de relation dose/effet. C'est l'une des raisons pour lesquelles je regrette qu'il n'y ait aucune donnée pharmacocinétique, parce que je pense que si nous avions des concentrations sanguines cela pourrait nous aider un peu à approcher cela.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Le corollaire de la question est le suivant. Si vous constatez qu'à la dose X il y a une efficacité partielle, n'allez-vous pas être tentés d'augmenter à 2X ou 3X ? N'allez-vous pas faire une titration vers le haut ?

Olivier Dulac.- Bien entendu.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a quand même un argument indirect, parce que c'est une question que je me posais aussi. Je ne sais plus si c'est Jean-Claude ou Olivier qui a dit qu'il y

avait une régression quand on diminuait ou que l'on arrêta le traitement. Cette notion laisse penser qu'il y a peut-être une relation dose/effet, quand même.

Claude Daubert, membre de la CT.- C'est possible. Tout dépend du degré des lésions valvulaires. Lorsqu'il y a une fibrose rétractile extrêmement dense, on a beau retirer le médicament, cela ne régressera pas. Par contre, à des stades très précoces où la fibrose n'est encore pas développée, il y a des données expérimentales et des données cliniques. Dans l'essai de Weismann, il y avait une régression lorsque le produit était interrompu, en tout cas une régression en pourcentage de patients avec insuffisance aortique. Cela indiquait une probable régression.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais poser la question suivante à Olivier. On sait que les convulsions prolongées peuvent altérer, quelque part, le développement cérébral. Dans le cas des syndromes de Dravet, où le primum movens était une mutation d'un canal ionique, avons-nous des preuves que le fait de mal contrôler les convulsions contribue de façon significative à la régression neurologique de ces enfants ?

En d'autres termes, si cela était vrai, cela inciterait à contrôler de la façon la plus serrée possible le nombre des convulsions, c'est-à-dire d'être vraiment dans une add-on thérapie, avec 2 ou 3 médicaments bien évalués qui permettent de contrôler ces convulsions, quitte à risquer les problèmes cardiaques. Si au contraire l'évolution de l'encéphalopathie est indépendante du nombre de convulsions, on peut se poser des questions sur la valeur ajoutée du traitement de ces convulsions. Qu'en penses-tu ?

Olivier Dulac.- La réponse n'est certainement pas « blanc » ou « noir ». C'est sûr que quand il y a beaucoup de crises, le développement cognitif est moins bon que si elles sont relativement contrôlées, mais même si elles sont totalement contrôlées le développement cognitif ne se fait pas normalement pour autant. Autrement dit, le développement cognitif est la conséquence de l'effet du gène directement, indépendamment des crises. En revanche, s'il y a des crises en plus, les choses s'aggravent.

D'un autre côté, si on arrive à arrêter complètement les crises on ne résout pas complètement le problème. Je pense que le problème ne se pose pas réellement en ces termes. Je pense que la question a été soulevée tout à l'heure par le représentant de l'Alliance Syndrome de Dravet. La vie des parents, quand il persiste des crises qui peuvent se prolonger en état de mal à n'importe quel moment et qui peuvent éventuellement se compliquer de la mort, est quelque chose d'insoutenable. Je pense qu'il faut accepter des risques, y compris cardiaques, pour éviter cet impact totalement insupportable sur la vie familiale.

Pierre Cochat, le Président.- Je partage tout à fait. Nous ne sommes quand même pas dans la même problématique que le traitement de l'obésité, je trouve.

Olivier Dulac.- Exactement. C'est cela le problème.

Pierre Cochat, le Président.- En plus, quelque part, comme vous l'avez tous dit, nous ne savons pas ce que cela donne chez l'enfant. Nous ne savons pas ce que cela donne chez l'enfant et

nous ne savons pas ce que cela donne à cette dose-là. C'est vrai qu'ils vont être exposés des années et des années. Nous sommes bien d'accord, mais la rigueur du suivi cardiaque proposé permet quand même de les traiter en leur offrant une amélioration, avec une exposition aux effets secondaires qui est indiscutable mais qui est connue et suivie. Je trouve donc que c'est plus acceptable, pour autant que l'on a pu démontrer le bénéfice du traitement sur l'épilepsie elle-même. Francis ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- Ma préoccupation est la durée de la maladie, comme cela a été exposé. Si des enfants développent par exemple une valvulopathie et que l'on est obligé d'arrêter le traitement, le risque serait d'avoir une double peine, c'est-à-dire une valvulopathie qui ne régresserait pas et une situation d'instabilité qui a été décrite sur le plan neurologique.

En même temps, on entend les effets spectaculaires, donc on est dans la balance bénéfice/risque. Ne pourrait-on pas considérer qu'« en attendant mieux », il y aurait une période de 5 ou 10 ans pendant laquelle la cohorte des patients qui existent actuellement est exposée à ce traitement, en attendant une substitution par quelque chose qui aurait la même efficacité sans les effets secondaires ?

Olivier Dulac.- Dieu vous entende, mon fils. C'est exactement ce que nous voudrions, à savoir que l'industrie pharmaceutique ne se contente pas d'empocher les dividendes, mais qu'elle investisse dans ce domaine-là, parce que malheureusement l'industrie pharmaceutique ne se sent pas concernée par ces drames que vivent ces familles.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis désolé, le temps a passé. Merci beaucoup, Olivier. Nous allons te demander de te déconnecter, parce qu'ensuite nous allons peut-être encore discuter un peu et voter. Merci beaucoup de ton expertise et de ton temps.

(Olivier Dulac quitte la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Je suis désolé pour Valérie et Sylvie, mais il faut que nous avançons. Il y avait un commentaire de Valérie.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je peux répondre si vous le souhaitez pour les guides patients et professionnels de santé. L'ANSM nous a informés qu'ils étaient en cours de rédaction, avec notamment les contributions d'associations de patients. C'est en cours, mais en tout cas il y en aura associés à ce médicament.

Pierre Cochat, le Président.- Voilà. Ce ne sera pas utilisé sans ce livret.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

Claire Ferard, pour l'ANSM.- Il faut bien voir que tout cela a été mis en place au niveau européen, donc cela fait partie de l'AMM. Cela fait partie des mesures de réduction du risque qui ont été entérinées au moment de l'AMM. Comme le programme est assez contrôlé, je vous ai mis le fait qu'il y a un registre qui a été imposé au niveau européen. Il y a ces documents. Au niveau national, ce qui a été fait en plus, c'est qu'au niveau des documents il y aura des choses en plus. C'est en cours de finalisation, il me semble. Ils sont encore en

échange notamment avec les associations de patients, je crois. Il y aura un registre spécifique de suivi des échographies, en plus de ce qui a été mis au niveau européen.

Pierre Cochat, le Président.- C'est bien. Très bien. Sylvie a un commentaire rapide.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'était juste pour souligner que le critère de jugement était mesuré sur une différence moyenne, et dans le rapport je n'ai vu que des médianes de différence. Par ailleurs, votre effet spectaculaire ne l'est pas chez tous les enfants. Il y en a qui ont des nombres de crises qui augmentent. Enfin, je n'ai pas compris si la dose qui était recommandée allait être 0,7 ou 0,4, puisque nous n'avons pas tout à fait les mêmes effets non plus.

Claude Daubert, membre de la CT.- 0,7 est la dose maximum.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- D'accord.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- En fait, ce sera une dose suivant que l'enfant prenne ou non du stiripentol, par rapport aux interactions pharmacocinétiques qui vous ont été rapportées. Si l'enfant a du stiripentol, on sera sur une dose à 0,4 milligramme par kilogramme par jour au maximum tandis que s'il n'y a pas de stiripentol associé, on sera sur une dose à 0,7 milligramme par kilogramme par jour au maximum en dose d'entretien.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il n'y avait pas de différence sur les valeurs moyennes de nombre de crises entre le 0,4 et le placebo quand il est associé au stiripentol. Je ne sais pas si vous avez remarqué. C'est 21 versus presque 25 crises sur la période de traitement, donc c'est même supérieur. Après, à mon avis ils ont travaillé sur les médianes, parce qu'il y a quelques enfants qui ont un nombre de crises très élevé. On sait bien que les moyennes sont attirées par les queues, mais bon. Ce n'est pas grave.

Pierre Cochat, le Président.- Je partage le commentaire d'Olivier Dulac à propos de la pharmacocinétique. Vraiment, nous devrions avoir des données pharmacocinétiques bien plus précises.

Claude Daubert, membre de la CT.- Si je peux la conseiller, il y a une remarquable revue qui a été publiée par Philippe Lechat en 2010, au début de l'affaire MEDIATOR, et qui reprend toutes les données de pharmacocinétique des fenfluramines, y compris la dl-fenfluramine.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je l'ai vu, mais il n'y a pas l'enfant.

Claude Daubert, membre de la CT.- Il y a quand même des données de pharmacocinétique chez l'enfant, je crois, mais pas en traitement chronique, en aigu.

Pierre Cochat, le Président.- Je ne suis pas sûr. Je ne crois pas. J'ai vu ce papier. On me l'a fait passer. Un de tes collègues cardiologues de Lyon me l'a fait passer. J'ai cherché les données pédiatriques et je ne les ai pas trouvées. Il faut dire que c'est un très gros papier.

Claude Daubert, membre de la CT.- C'est un très gros papier et qui est d'ailleurs tout à fait intéressant, parce que ce sont des produits qui sont immédiatement métabolisés, donc il n'y a pas de taux plasmatique mesurable.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. C'est bien le problème. Michel ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je pense que Jean-Claude vient de répondre à la question. Dans le cadre de l'épilepsie en général, la possibilité de doser dans le sang et d'avoir des corrélations entre les niveaux d'efficacité et les niveaux de toxicité a fait faire des progrès assez considérables dans la prise en charge des enfants par antiépileptiques. Il est clair que si ce sont des produits assez évanescents dans le sang, il est difficile de faire des corrélations telles qu'elles sont faites pour d'autres produits, pour d'autres antiépileptiques. C'est le premier point.

Deuxièmement, pour répondre à Sylvie, d'abord on a bien vu que les mécanismes par lesquels il y avait une amélioration de l'épilepsie chez certains de ces enfants sont tout à fait connus. Nous savons donc très bien également que lorsque l'on traite des enfants, surtout quand ils sont pharmacorésistants, il y en a quelques-uns qui semblent ne pas être répondeurs et d'autres qui sont répondeurs, sans que l'on sache quelle est la raison.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ne faut-il pas alerter sur le fait que l'on ne continue pas un traitement qui est potentiellement néfaste chez des enfants pour lesquels cela ne marche pas ? C'était le sens de ma remarque.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est une bonne question. Ceci étant, ces enfants vont être pris en charge et sont pris en charge par des neurologues qui sont expérimentés dans cette prise en charge-là. Ils savent très bien qu'ils arrêteront dès qu'il y a un effet indésirable de cet acabit.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Jean-Pierre nous signale que l'association a participé au PNDS. Nous avons eu la version très préliminaire du PNDS pour tenir cette discussion, mais elle est encore confidentielle parce qu'elle n'est pas validée. Je pense que nous allons voter. Le Bureau ne proposait pas d'ISP. Il proposait un SMR important, a priori, sous réserve du poids que vous donnerez à cette problématique de tolérance par rapport au bénéfice, bien sûr.

Ensuite, il y a deux options, soit une ASMR IV comme EPIDYOLEX, considérant que le développement est concomitant, ou alors une ASMR V dans la stratégie. Cela va être l'occasion de voter pour l'un ou pour l'autre, là aussi. Dans tous les cas, nous demandons un suivi de vie réelle avec la mise en place d'un registre et une réévaluation dans un délai maximal de 4 ans. Si vous êtes d'accord avec cela, votons-nous le principe de l'ASMR comme nous l'avons proposé, c'est-à-dire « comme » EPIDYOLEX, ou votons-nous dans la stratégie ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Faut-il d'abord voter entre un SMR suffisant et insuffisant d'abord ? Je ne sais pas, je pose la question.

Pierre Cochat, le Président.- Si on se pose la question, il faut le voter avant, je suis d'accord.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Dans la stratégie, il y aura l'EPIDYOLEX ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ils ont été développés de manière concomitante, donc il ne pouvait pas être comparateur. Ce qui est plus pertinent, c'est donc de faire « comme » l'EPIDYOLEX.

Pierre Cochat, le Président.- C'est sûr. Je pense aussi. Le plus ancien est le stiripentol. Il est très ancien. L'EPIDYOLEX et le FINTEPLA ont été développés en même temps.

Michel Clanet, le Vice-Président.- J'ai compris que l'EPIDYOLEX n'était pas encore commercialisé parce qu'ils ne s'étaient pas entendus sur les prix.

Pierre Cochat, le Président.- Mathilde, tu nous commentes ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Tout à fait, cela vient d'être dit, donc il n'y a rien de plus. Vous avez un codéveloppement, je suis complètement d'accord. Je ne l'ai pas retrouvé mais je crois qu'il n'y avait pas d'inscription au Journal officiel de l'EPIDYOLEX.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- En effet, nous l'avons vu en mai 2020 et depuis il n'y a toujours pas d'inscription.

Pierre Cochat, le Président.- Nous pouvons donc faire « comme », ce qui serait à mon avis logique.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est un élément pour la mise à disposition des traitements, où l'on dit que l'on ne va pas assez vite, mais je pense qu'il faudrait garder à l'esprit que nous l'avons vu en mai 2020 et que ce médicament n'est toujours pas disponible pour des raisons qui nous échappent largement.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- La pandémie est peut-être responsable.

Pierre Cochat, le Président.- Je ne suis pas sûr.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- La pandémie a bon dos.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, elle a bon dos. À ma connaissance, les instances qui sont en charge de tout cela ne sont pas influencées par la pandémie. Je vous propose que nous votions entre suffisant et insuffisant, si vous voulez. Ensuite, nous voterons la catégorie d'ASMR. Allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous ne prenons pas en compte le vote de Monsieur Favory. Nous avons 21 voix pour un SMR suffisant et 1 abstention.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Nous allons donc ensuite classer l'ASMR. C'est vrai que ce matin, il nous a paru un peu bizarre de dire « comme » puis que tout le monde dise « IV », mais le nombre de « IV » n'est pas le même si tout le monde a dit « comme » avant, donc cela reste une démarche importante et c'est en ce sens qu'à mon avis l'analyse d'Aymeric est tout à fait fine. Je pense donc qu'il faut d'abord voter pour savoir si nous choisissons une ASMR « comme » ou une ASMR stratégie.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Il faut aussi voter le niveau d'ASMR.

Pierre Cochat, le Président.- C'est ce que je viens de dire, il faut le faire après. Si nous votons maintenant l'ASMR, il n'y a que ceux qui auront dit « comme » qui diront « IV ». Or, si le vote global dit que nous votons tous « comme », il n'y aura pas le même nombre d'ASMR IV que si seuls ceux qui s'expriment sur « comme » le disent. Vous voyez ce que je veux dire ? C'est un peu compliqué à expliquer, mais pour moi c'est clair malgré tout.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Notre fonctionnement devient complexe.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais il est plus équilibré.

François Gueyffier, membre de la CT.- J'ai une suggestion pour le simplifier, peut-être. Ce serait par défaut d'adopter un « comme », comme nous l'avons fait ce matin, et s'il y a des gens qui pensent qu'il faut voter différemment, qu'ils évoquent le fait de le mettre dans la stratégie. Nous pouvons adopter une stratégie par défaut, et s'il y a des gens qui trouvent qu'elle peut être discutable, à ce moment-là ils l'expriment.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Ma réflexion de ce matin était surtout pour les fois où nous hésitions entre voter versus comparateur ou versus la stratégie. Or, là nous sommes toujours dans la stratégie. C'est juste que l'on grade « comme » ou pas « comme », et je pense que personne ne s'oppose au « comme ». Si ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais cela pourra.

François Gueyffier, membre de la CT.- Il faut que tu demandes s'il y a une opposition, et s'il n'y en a pas nous votons.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, nous pouvons faire ainsi. Cela a le mérite d'être plus rapide. Y a-t-il des membres qui sont contre le vote « comme » ? Je vous laisse un petit moment.

(La commission n'exprime aucune observation.)

Pierre Cochat, le Président.- Nous considérons donc que nous votons « comme ». Nous allons voter sur l'ISP, à moins qu'il n'y en ait pas, puis le SMR et l'ASMR « comme » EPIDYOLEX. Le Bureau proposait l'absence d'ISP, un SMR important et une ASMR IV comme.

Michel Grunet, le Vice-Président.- Confirmez-nous qu'EPIDYOLEX n'avait pas d'ISP non plus.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il n'avait pas d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour une absence d'ISP, 20 voix pour un SMR important, 2 voix pour un SMR modéré. Nous avons 22 voix pour une ASMR de niveau IV comme EPIDYOLEX.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci. Nous allons passer à CALQUENCE et je vous laisserai à 16 heures pour le Collège.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Pierre, vous demandez la mise en place d'un registre pour que tous les patients pris en charge soient suivis de façon exhaustive, et vous annoncez une réévaluation dans un délai maximal de 4 ans, ce qui permettra de revoir EPIDYOLEX et ce médicament en même temps ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- L'ANSM nous a prévenus qu'il allait y avoir le registre des échographies cardiaques, où ils vont relever pas mal de données. Ne pourrions-nous pas essayer de coordonner pour éviter de démultiplier les choses ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Tout à fait. Tu as raison.

Pierre Cochat, le Président.- Quels autres patients inclura ce registre d'échographie cardiaque ?

Claire Ferard, pour l'ANSM.- Je pense que normalement ce sont tous les patients, c'était dans la présentation envoyée par Philippe Vella. A priori, c'est lié à tous les patients, parce que ce sera lié au numéro PAC. Ce sera à caler. Je ferai suivre l'information pour essayer de vous mettre en contact.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il vaudra mieux que ce soit Dravet qui implémente celui de l'ANSM.

Pierre Cochat, le Président.- Cela pose un problème quand même vis-à-vis de ceux qui vont saisir les données, parce que les données d'échographie cardiaque, cela fait quand même beaucoup de données, beaucoup de valeurs. C'est très chiffré.

Claude Daubert, membre de la HAS.- Oui, mais il y a des comptes rendus standardisés. On utilise tous le même logiciel.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il faut surtout demander l'interopérabilité des registres.

Pierre Cochat, le Président.- C'est ce que je veux dire. S'il faut le faire deux fois, cela fait quand même beaucoup de boulot. C'est assez ingrat. Il faut l'interopérabilité, ou alors que le registre Dravet renvoie vers le registre d'échographie cardiaque, mais il est vrai qu'il serait bien de tout avoir dans le registre Dravet, parce que c'est quand même notre point d'alerte numéro 1. L'interopérabilité, c'est le minimum. Je suis d'accord avec ce que dit Françoise.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il me semble quand même que votre demande de suivi des patients sur l'efficacité est sur le registre clinique, sur le registre Dravet, et vous alertez sur l'importance d'éviter la redondance des saisies, et donc la perte des données par non-collecte, et de l'interopérabilité des registres pour faciliter la collecte.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai une petite précision. Quand nous avons vu EPIDYOLEX en 2020, nous avons demandé à Monsieur Titomanlio s'il y avait un registre Dravet qui existait. Il nous avait dit qu'il n'y avait pas de registre disponible, donc pour le coup vous aviez demandé un suivi de cohorte des patients traités par EPIDYOLEX. Cela avait déjà été soulevé.

Pierre Cochat, le Président.- Pour le coup, je pense qu'il vaudrait mieux un suivi de registre. Je ne sais pas ce que vous en pensez, mais je pense qu'il vaudrait mieux un suivi de registre.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Le problème de tolérance étant quand même nettement différent, cela paraît en effet plus adapté. Je regarde comment nous l'avons libellé sur EPIDYOLEX.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous aurons l'exhaustivité, du fait qu'il faut entrer dans le portail. Il faut probablement jouer sur le renouvellement. C'est-à-dire qu'il y a un renouvellement s'il y a le registre.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous avons mis en effet un suivi de cohorte des patients. Je ne sais pas ce qu'en pense la CT, mais en effet il faut indiquer « la commission souhaite la mise en place d'un registre exhaustif de suivi de tous les patients traités pour décrire les caractéristiques, la pratique clinique ». Il faut être plus large.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, absolument, mais c'est un peu embêtant vis-à-vis de ce qui a été dit avant parce que si on a demandé un suivi de cohorte et que ce suivi de cohorte est déjà commencé, les neuropédiatres, neurologues et épileptologues vont nous prendre pour des rigolos.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je ne pense pas que cela ait pu commencer, parce que le médicament n'est pas inscrit au remboursement. Il est néanmoins disponible parce qu'il est en post-ATU, mais nous savons très bien que le post-ATU n'est pas une période où les données sont collectées.

Pierre Cochat, le Président.- Je comprends, mais est-ce récupérable à notre niveau ? Je n'étais pas encore là, mais vous aviez conclu à un suivi de cohorte sur l'avis EPIDYOLEX.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il faut faire un « annule et remplace », non ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il faut voir comment nous allons faire. Je ne veux pas vous répondre hâtivement en deux minutes sur quelque chose qui ne serait pas stable. Nous pouvons vous présenter comment l'on va gérer la collecte des données en vie réelle au moment de l'adoption, pour voir si nous rattrapons EPIDYOLEX et s'ils nous ont soumis un protocole ou pas. Je ne pense pas puisque le médicament n'est pas encore inscrit au remboursement. Il faut que nous vérifiions tout cela. Nous pourrions prendre une décision de Bureau ou autre pour expliquer que votre demande n'est pas un suivi mais bien un registre pour EPIDYOLEX aussi.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ce sont les mêmes malades. Il ne faut pas exagérer.

Pierre Cochat, le Président.- Bien sûr.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Le portail est-il ANSM ou CPAM ? À partir du portail il y a une interopérabilité, mais est-il spécifique ANSM ou est-ce la CPAM qui va gérer ce portail ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est à eux de se débrouiller. Ce n'est pas à nous.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ce n'est pas ce que je veux dire. C'est qu'à partir de là, on peut rendre plus ou moins facile l'interopérabilité, puisque tu as obligatoirement tous les patients qui sont enregistrés à partir de ce portail.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je n'ai pas la réponse. C'est pour cela que je voulais vous refaire un point dans deux semaines. Je préfère ne pas vous dire de bêtise. C'est trop important. Il faut que nous creusions. Je n'ai pas la réponse. Peut-être que notre chef de projet l'a, mais moi je ne l'ai pas.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je n'ai pas la réponse sur le portail, effectivement.

Pierre Cochat, le Président.- C'est important. En tout cas, on doit pouvoir avoir facilement l'interopérabilité. Il paraît que maintenant ce n'est plus vraiment un problème, je pense.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Tu vois cela avec l'autre chef de projet, si besoin nous nous mettons un point. Il faudra que nous gérons cela. Nous vous en parlons à l'adoption, si cela vous va, mais nous partons sur un suivi de type registre. Nous regardons comment cela va se passer un peu sur l'interopérabilité. Nous refaisons le point sur EPIDYOLEX. Je vous dis que ce n'est pas mis en place parce que c'est le bon sens, mais il faut quand même que nous le vérifions. Il y a pas mal de choses à creuser derrière.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord.

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