



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 juillet 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. EPIDYOLEX 100 mg/ml (crises d'épilepsie associées à la STB) (preD)
(cannabidiol) (CT-19233) GW PHARMA (INTERNATIONAL) B.V. Extension
d'indication**

Pierre Cochat, le Président.- Nous allons passer à EPIDYOLEX. Olivier Dulac est là. Il y a une petite erreur dans les experts parce qu'on avait convenu que seul Olivier Dulac était rapporteur, dans la mesure où c'est un peu trop pédiatrique. C'est ce que l'on avait convenu en Bureau, je crois. Il n'y aura donc pas de rapport de Michel. On peut faire rentrer Olivier Dulac.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Concernant ce dossier, il n'y a pas de dépôt. Monsieur Bondon peut réintégrer la commission. Concernant les liens du Professeur Olivier Dulac, il n'a pas été identifié de lien pouvant le mettre en situation de conflit d'intérêts.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Tu le fais entrer, Elisabeth.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il a disparu. Je ne sais pas si quelqu'un l'a fait rentrer puisqu'il n'est plus dans la salle d'attente. Je vais essayer de la rappeler.

Pierre Cochat, le Président.- En attendant, il ne faut pas mal de temps. Pour la prochaine CT du 21 juillet, peut-être que certains d'entre vous seront vacances. Pouvez-vous nous dire maintenant, ceux qui ne seront pas là, pour que l'on ait une idée du quorum.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Sinon, je peux envoyer un petit formulaire à tout le monde ici.

Pierre Cochat, le Président.- Si tu veux, mais il faudra qu'on puisse le savoir assez tôt. Si on le sait aujourd'hui, ce serait bien.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il est prêt. Je vous l'enverrai pendant la CT.

Pierre Cochat, le Président.- OK parfait.

(Olivier Dulac rejoint la séance.)

M. Dulac.- Bonjour.

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour Olivier. Désolé pour ces gags techniques. Merci de te rendre à nous une nouvelle fois pour étudier EPIDYOLEX. Mais comme de coutume, c'est notre chef de projet qui va en parler, d'abord. Ensuite on va te laisser la parole. Puis une contribution d'associations de patients. Ensuite on échangera.

Le chef de projet pour la HAS.- Merci. Bonjour à tous. Vous examinez la demande d'inscription d'EPIDYOLEX, 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, la base de cannabidiol indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville chez les patients âgés de deux ans et plus. Le laboratoire revendique l'inscription dans une population restreinte de l'AMM, à savoir uniquement chez les patients pharmaco résistants correspondant à l'échec de deux schémas thérapeutiques antiépileptiques bien conduits et bien tolérés, selon la définition de l'ILAE.

Pour rappel, EPIDYOLEX dispose déjà de deux indications en traitement de l'épilepsie dans deux maladies rares infantiles, que sont le syndrome Dravet de Lennox-Gastaut évaluées par la CT en mai 2020. Pour cette extension d'indication, elle repose sur une étude de phase III multicentrique randomisée en double aveugle, d'une durée de 16 semaines. Elle a évalué l'efficacité du cannabidiol versus placebo, tous deux en adjuvant d'un traitement conventionnel dans le traitement des crises d'épilepsie chez les patients âgés de deux ans et plus, atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville. Cette étude était suivie d'une phase d'extension en ouvert, d'une durée médiane de 39 semaines.

Le critère de jugement principal évalué au cours de cette étude correspondait aux crises d'épilepsie associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville, définies comme les crises motrices focales sans altération de la conscience, les crises focales avec l'altération de la conscience, les crises focales évoluant vers des crises convulsives généralisées bilatérales et les crises généralisées.

Cette étude a été conduite dans 44 centres, situés aux Etats-Unis, en Australie et en Europe, mais aucun centre en France. Les patients ont reçu du cannabidiol pendant 16 semaines, répartis en une période de titration de 4 semaines et une période d'entretien de 12 semaines. Les deux doses de traitement cible étaient 25 milligrammes par kilo par jour, ce qui correspond à la posologie validée par l'AMM, et 50 milligrammes par kilo par jour.

224 patients ont été inclus dans l'étude, avec un âge médian de onze ans. Près de 75 % des patients inclus avaient moins de 18 ans. A l'inclusion, le nombre de crises médians sur 28 jours était de 59 crises, le nombre médian de traitement antiépileptique antérieur était de 4 et 60 % des patients recevaient trois antiépileptiques concomitants au cours de l'étude.

Maintenant, concernant les résultats de l'efficacité, la supériorité du cannabidiol, 25 milligrammes par kilo par jour par rapport au placebo a été démontré sur la variation du nombre de crises d'épilepsie associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville, pendant la période de traitement de 16 semaines par rapport à l'inclusion. On retrouve 48,5 % dans le groupe cannabidiol, 25 grammes par kilo ou par jour, versus 26,5 % dans le groupe placebo. Il y a une différence médiane de 30,1 %. La supériorité ayant été démontrée sur ce critère, l'analyse hiérarchisée a pu être poursuivie sur les trois critères de jugement secondaire hiérarchisé. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé de taux de répondeur de 50 %. C'est-à-dire que ce sont les patients dont la fréquence des crises a été réduite d'au moins 50 %, et par conséquent, l'analyse hiérarchisée s'est interrompue.

Concernant la tolérance, les événements indésirables rapportés sont similaires de ceux rapportés lors de la première évaluation. Les effets indésirables les plus fréquents dans le

groupe cannabidiol ont été les diarrhées pour un peu plus de 30 %, la diminution de l'appétit, 20 %, la fièvre, 18,7 % et les vomissements, 17,3 %.

Pour cette inscription, le laboratoire revendique un SMR important chez les pharmaco-résistants uniquement, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP. Le Professeur Dulac a été sollicité comme expert externe. Pour ce dossier, une contribution patients a été déposée, comme l'a dit le Professeur Cochat.

Je laisse maintenant la parole au Professeur Dulac.

Pierre Cochat, le Président.- Olivier si tu connecté. C'est à toi.

Claire Brotons, pour la HAS.- Monsieur Dulac, votre micro est coupé, ou il a un problème de connexion. On peut lui communiquer le numéro, si c'est plus facile pour lui par téléphone.

Pierre Cochat, le Président.- Qui a le rapport de l'association ? C'est Catherine, ou Jean-Pierre,

Claire Brotons, pour la HAS.- Oui, c'est Catherine, je peux l'appeler.

Pierre Cochat, le Président.- Non, peut-être après, parce que je pense qu'il sera intéressé d'avoir le rapport.

Je vois ta question, Jean-Christophe, peut-être qu'il faut la garder pour après le topo d'Olivier Dulac

M. Dulac.- Vous m'entendez ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, on t'entend très bien. Tu peux y aller pour ton rapport. Ensuite, il y aura l'association de patients, ensuite la discussion.

M. Dulac.- D'accord. Je disais au moment où nous avons été coupés, que j'avais fourni un rapport. Je ne sais pas si vous avez pu en prendre connaissance.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, absolument.

M. Dulac.- Je vais donc me contenter de quelques commentaires complémentaires.

La première chose, c'est que j'ai été très dépité de voir qu'il n'est tenu aucun compte du mécanisme de l'épilepsie dans la maladie de Bourneville et qu'il n'y a aucun rationnel dans cette proposition d'utilisation du cannabidiol, dont on sait finalement assez peu de choses en ce qui concerne le mécanisme d'action.

D'autre part, l'argument principal pour donner ce médicament, c'est qu'il n'y a rien pour la maladie de Bourneville. Je ne pense pas que ce soit un argument très convaincant, puisqu'après tout pourquoi ne pas donner de la digitaline, de l'aspirine ou n'importe quoi. Il faut qu'il y ait tout de même soit une certaine expérience, qui laisse penser que cela marche, soit un rationnel. Le rationnel existe, il a été publié en 2012, 2014, et ils ne sont même pas cités. C'est un premier point.

Le deuxième point, c'est les résultats de l'étude qui montrent que la tolérance est relativement bonne, encore que la dose utilisée étant très élevée, puisque c'est le maximum de la dose conseillée, il est associé une élévation des transaminases. Elle n'est pas négligeable puisqu'elle concerne 25 % des patients.

La troisième chose concerne l'efficacité. On a un « p » qui est évidemment tout à fait convaincant. Mais qu'est-ce que cela veut dire que dans la pratique ? Dans la pratique, on voit qu'il y a trois crises par jour en moyenne, et une diminution de 30 % par rapport au placebo. C'est complètement négligeable. Ce qui veut dire qu'au lieu de faire trois chutes par jour, on n'en fait plus que deux. On comprend très bien dans ces conditions que la qualité de vie, qui est dans toutes les études, tout à fait associée à la fréquence des crises, n'est pas du tout modifiée, dans cette étude.

Je suis extrêmement perplexe sur ce que l'on peut attendre de ce médicament, en dehors du fait qu'il y a probablement un tout petit contingent, autour peut-être de 5 ou 10 % de patients qui ont un réel bénéfice. On a dans les chiffres 75 % de diminution sur environ 10 % des patients. Mais on ne sait pas si ce sont des adultes ou si ce sont des enfants. Là aussi, c'est un énorme problème. On ne sait pas du tout dans quelle tranche d'âge on a une efficacité, puisque le recrutement s'étend de 1 an à 57 ans. Bien entendu, il est tout à fait décalé vers les âges jeunes. Mais quand un quart est dans la tranche 1 - 7 ans, alors que l'épilepsie commence dans les deux premières années de vie, on n'a pas besoin d'attendre 6 ans pour savoir si une épilepsie est pharmaco résistante.

Je suis extrêmement perplexe en termes de signification clinique –les Anglais diraient *relevance*– de ces résultats.

En dehors de cela, je suis peiné également de ne pas avoir tous les résultats puisque certains sont annoncés pour le mois de mai 2020 et ils ne sont pas dans le dossier. D'autre part, on n'a aucune information concernant la posologie de 50 milligrammes kilo étant donné, un nombre important d'informations. Le minimum d'éthique est de fournir des résultats quand on a soumis des enfants à de telles doses, dont on sait qu'elles sont extrêmement élevées par rapport à l'expérience clinique antérieure.

Cela donne une impression qui n'est pas sympathique pour un résultat qui n'est pas du tout encourageant. Ce serait tout à fait surpris que l'on permette au laboratoire de prétendre qu'il y a un médicament efficace, et un traitement efficace pour la maladie de Bourneville, alors que l'on a besoin de tous. Il y a des mécanismes d'action, et l'on aimerait que, justement, l'industrie pharmaceutique s'empare de ces données pour essayer que ce soit réellement destiné aux enfants. C'était mes commentaires en plus du rapport.

Merci de votre attention.

Pierre Cochat, le Président. - OK. On a le rapport de l'association de patients. Catherine.

Mme Simonin, membre de la CT. - Oui. Je vais rapporter la contribution de l'association Sclérose tubéreuse de Bourneville qui est basée en Gironde et qui a 500 adhérents. Ils ont recueilli l'avis des patients qui avaient eu accès à l'EPIDYOLEX en ATU depuis un an, par des

groupes Facebook, par des groupes d'aidants. Ils ont essayé de voir un peu quels étaient les effets de ce médicament. Ce sont les membres du Bureau qui ont conduit cette étude.

Ils décrivent : « les personnes malades atteintes de STB ont une déficience génétique qui perturbe les mécanismes de la voie mTOR, régulant la croissance et le développement cellulaire. La formation du système nerveux est en conséquence significativement impactée dès l'embryogenèse et conduit à de multiples dysfonctionnements, notamment l'épilepsie sévère dès le plus jeune âge. »

Concernant l'impact de la maladie, il y a un impact au niveau du cerveau, avec la formation de tumeurs SEGA, tumeurs notamment, avec en conséquence des risques vitaux liés à la suppression intra crânienne des épilepsies sévères très résistantes. On constate un retard intellectuel, des troubles du comportement, de l'autisme. Mais il y a également un impact sur le cœur, la peau avec des tumeurs très disgracieuses, les reins, avec des graves hémorragies, le poumon surtout chez la femme, des tumeurs de la rétine, une fragilité de l'email dentaire avec des problèmes dentaires et gingivaux importants et des problèmes liés à la sexualité avec le risque évidemment de transmettre le gène par la parentalité.

Les conséquences, c'est la gestion surtout de l'épilepsie et les troubles intellectuels et du comportement qui posent problème au niveau des aidants. Bien sûr, au-delà de 25 ans, 50 % des personnes atteintes de cette maladie sont en état de dépendance. Au niveau familial, il y a un retentissement avec des aidants, et surtout les femmes qui s'occupent de leurs enfants et une désocialisation de la famille. Cela provoque un impact sur la vie de couple, sur la famille, sur la vie sociale et professionnelle.

Avec les thérapeutiques actuelles, ils parlent du VOTUBIA, la rapamycine. Il y a également des antiépileptiques usuels. Il y a des pauses d'un stimulateur, la chirurgie du cerveau, la chirurgie du cœur, le traitement abrasif de la peau qui évidemment est très douloureuse, la chirurgie du rein, les traitements de pneumothorax, les greffes du poumon, l'orthophonie, la psychomotricité. C'est assez lourd au niveau des traitements actuels. Sauf que le VOTUBIA dans sa propriété, inhibitrice de mTOR, amène une amélioration significative sur les conditions de vie, et évite des interventions laser au niveau de la peau. Cela agit sur toutes les conséquences de cette maladie. D'un point de vue de la cognition, les familles rapportent un meilleur développement de la personne atteinte de cette maladie, et notamment des enfants.

Concernant l'épilepsie, le VOTUBIA est également actif. Ils décrivent évidemment les résultats. Il n'y a pas trop d'évocation au niveau des effets secondaires. Les électroencéphalogrammes sont conduits. Une observation de la stabilisation d'une épilepsie sévère est un processus complexe. Il passe nécessairement par un dialogue étroit et c'est important, entre le médecin neurologue et le patient ou ses aidants.

Ces derniers sont les seuls à pouvoir observer au quotidien et à pouvoir restituer au médecin l'impact d'un traitement sur les habiletés dans la vie quotidienne. Cette perception peut être qualifiée de subjective. Néanmoins, les aidants développent une expertise pointue dans ce domaine. Cette approche est de notre point de vue, comme une méthode très efficace. Cela rejoint l'expérience patient.

L'expérience avec le médicament qui est évalué : il y a une amélioration de la cognition. Les aidants et les personnes malades sont plus « présents », plus disponibles, plus attentifs dans les actes de la vie quotidienne. Dans le contexte de STB, chaque progrès en la matière a un impact direct et important sur la qualité de vie des personnes malades et de leur entourage. L'EPIDYOLEX apporte une solution à la plus grosse difficulté quotidienne des familles.

La prise du médicament sous forme de pipettes est pratique et ne pose pas de difficultés. Les effets indésirables sont bénins, avec de légères diarrhées. Ils disent que c'est probablement lié à l'huile de sésame utilisée dans la composition. C'est eux qui l'avancent.

Concernant l'aspect financier, 42 % des aidants estiment que la complexité du parcours est une charge financière pour les familles de l'ordre, pour 42 %, entre 500 et 5 000 euros par an et pour 13 % : entre 5 000 et 10 000 euros par an. C'est très lourd et très important au niveau social.

Par ailleurs, les familles peuvent se procurer les huiles de cannabidiol accessibles légalement par Internet. C'est un coût pour un enfant de 15 ans, de 45 euros par jour, soit un budget de 1 350 euros par mois. C'est un traitement évidemment totalement inaccessible pour certaines familles.

En conclusion, les progrès cognitifs, même petits et imparfaits peuvent significativement faciliter la vie des aidants et des familles. Chaque pas est un allègement du fardeau au quotidien.

Je ne reprends pas le tarif que je viens de dire mais ils recitent évidemment le prix et le reste à charge pour les familles qui veulent avoir accès à ce médicament. Les malades ayant testé l'EPIDYOLEX en ATU rapportent sur l'épilepsie une diminution de la fréquence et de l'intensité des crises, le plus souvent en complément d'autres anti-épileptiques. Sur la cognition, ils notent une amélioration des capacités de concentration et d'attention. Cela contribue à une meilleure autonomie au quotidien, des facilités d'utilisation sur la forme galénique, et des effets secondaires quasi inexistantes.

J'en ai terminé. Je vous remercie.

Pierre Cochet, le Président.- Merci Catherine. Je rejoins complètement ce qu'a dit Olivier au niveau de la physiopathologie, c'est vraiment une maladie épouvantable. Le fait d'agir sur les tumeurs cérébrales avec des inhibiteurs de mTOR, c'est certainement ce qui a été le plus efficace sur le contrôle de la comitialité dans ces situations.

On attaque les questions. Jean-Christophe Lega.

M. Lega, membre de la CT.- C'est une question de non-neurologue, mais je crois avoir la confirmation. On est d'accord, des épilepsies pharmaco résistants c'est quatre traitements antérieurs, c'est bien cela ? Dans cet essai pivotal, les patients étaient tous pharmaco résistants et avaient par ailleurs, une épilepsie mal contrôlée, c'est cela, le grand cadre ?

Le chef de projet pour la HAS.- Oui, c'est ça.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup. Michel, oui, c'est ce que tu confirmes. Tu as une question, je crois.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, quelques questions. Olivier, dans ton rapport, tu précisais que parmi les crises que présentent ces enfants, il y a les chutes et les crises, mais il y a aussi les spasmes qui n'ont pas été pris en compte. C'est un élément supplémentaire. Tu nous le confirmeras.

Le deuxième point que je voudrais aborder, c'est celui de la durée relativement courte de l'étude et des effets du cannabidiol sur les aspects cognitifs sur le long terme. On n'en sait rien. Cela peut-il avoir un impact délétère ? C'est ma deuxième question.

Ma troisième question est finalement la vraie question qui va nous amener à réfléchir. La façon dont tu as abordé le sujet fait que nous n'avons pas très envie effectivement d'être favorables à ce médicament. Penses-tu, malgré tout, que c'est juste un élément supplémentaire dans la batterie et l'arsenal de la pharmacothérapie ? Ou vraiment dans ce contexte, ce n'est même pas à envisager ?

M. Dulac.- La première chose qu'il me semble...

Pierre Cochat, le Président.- On t'entend très mal Olivier, c'est coupé. Il y a un problème de connexion téléphonique. On t'entend vraiment mal. Et là pas du tout.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ce qu'on peut dire, c'est quand on l'avait évalué dans le Dravet, et Jean-Christophe s'en souvient, puisqu'il avait participé à l'évaluation, une certaine efficacité avait été montrée. Dans le syndrome de Lennox-Gastaut, là, l'efficacité, c'est marginal, avec tous les éléments qu'a soulignés Olivier Dulac.

Pierre Cochat, le Président.- Le problème majeur, c'est qu'il y a un élément anatomique dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, qu'il n'y a pas dans le Dravet, ni dans de Lennox. Cela change tout dans l'efficacité des traitements.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Absolument. Il est certain qu'après, une fois qu'un tubaire a créé un foyer épileptique. Effectivement, après le foyer épileptique continue et s'auto-entretient.

M. Dulac.- Je suis de nouveau en ligne. C'est effectivement un problème très difficile que vous posez. La réponse à la première question en ce qui concerne les spasmes, c'est que c'est un type de crise tout à fait caractéristique de la maladie de Bourneville. La maladie de Bourneville est la première cause des spasmes en termes de nombre. J'ai eu deux papiers à revoir, en tant que critique, récemment, sur l'effet du cannabidiol sur les spasmes, et l'effet était de moins de 10 %. Je ne suis pas très étonné.

Je ne serais pas étonné, si l'on regarde les chiffres plus précisément, de découvrir que ce sont soit les grands enfants, soit les adolescents et les adultes qui bénéficient du cannabidiol, et non pas les petits, parce que le type de crise change avec l'âge. Les spasmes finissent par disparaître, en général vers 5, 6 ou 7 ans et ils sont remplacés. Effectivement, la majorité des types de crises qui sont pris en compte sont des crises focales ou des chutes. C'est-à-dire que

ce sont probablement des crises caractéristiques du syndrome de Lennox-Gastaut vers lequel évolue la maladie de Bourneville dans un certain nombre de cas.

Qu'il y ait un effet, que les soignants l'apprécient énormément, je ne suis pas étonné parce que je n'apprendrai à personne que les dérivés du cannabis ont un effet sur l'humeur. L'humeur est quelque chose de très important lorsque l'on a des enfants et même des adultes qui ont tendance à partir en vrille, à se mettre en colère. Mais ce n'est pas de la cognition, c'est de l'humeur, cela n'a rien à voir.

Je crois qu'il faudrait trouver une formule où l'on permet aux patients de recevoir ce médicament comme médicament adjuvant, à condition qu'il ait un réel effet dans le cas particulier qui va probablement ne pas être la majorité. Mais en aucun cas, il faut que ce soit un argument pour dire : « stop, on arrête les recherches puisque maintenant on a résolu le problème de la maladie de Bourneville. Cela n'agit pas de façon significative sur les crises, il faut le garder en tête. Mais cela ne veut pas dire que ça n'a aucun effet et que certains patients ne peuvent pas en bénéficier. Quelle est la bonne solution ? La balle est dans votre camp.

Pierre Cochat, le Président.- OK, merci. Francis Bonnet.

M. Bonnet, membre de la CT.- Beaucoup de choses ont été dites. Sur l'impact clinique, je trouve qu'il y a une discordance entre les témoignages des familles qu'il faut prendre en compte et l'avis de l'expert, mais qui a été un peu nuancé dans le dernier commentaire.

Sur les spasmes, quand on donne du cannabis par exemple des scléroses en plaques qui ont des douleurs de type crampes et spasmes, cela marche bien. Je n'ai aucune expérience de la maladie de Bourneville, l'effet sur le mécanisme de l'action, je n'en sais rien, mais il y a peut-être un effet qui est comparable dans les deux circonstances. C'est mon commentaire.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Non, c'est différent, Francis. Dans la sclérose en plaques, c'est sur la contracture, ce n'est pas sur les spasmes et quand la spasticité est résistante. Je ne pense pas que les mécanismes soient les mêmes dans les deux contextes.

M. Bonnet, membre de la CT.- Pardon, je m'interrogeais.

Pierre Cochat, le Président.- Pour éclairer certains, lorsque l'on parle de spasmes dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, ce sont les spasmes en flexion qui correspondent à une sémiologie de crise propre aux nourrissons, et tout à fait particulière. Cela ne correspond pas aux spasmes de la sclérose en plaques. Jean-Christophe Mercier, tu avais une question.

M. Mercier, membre de la CT.- Oui. Je voulais dire que j'avais été rapporteur interne du dossier cannabidiol dans les deux syndromes de Dravet et de Gastaut-Lennox. Ce qui était très frappant était de voir les différents commentaires qui étaient apparus à la fois dans le Lancet et dans le *New England*. Trois des essais randomisés avaient été publiés dans ces journaux à fort impact. En écho avec ce qu'a dit Olivier dans ce rapport, il y avait d'abord une forte pression médiatique sur l'utilisation du cannabis, plus ou moins assimilée au bénéfice de la marijuana. Deuxièmement, il y avait une observation que le cannabidiol améliorait finalement les crises convulsives dans ces deux syndromes, et qu'il n'y avait pas véritablement d'explication sur les mécanismes d'action.

Dans la fin de mon rapport, je reprenais ce qui avait été dit par les différents commentaires, c'est-à-dire que le cannabidiol était utilisé en *adonne* thérapie avec d'autres antiépileptiques. Les questions qui se posaient étaient de savoir si le cannabidiol agissait sur les canaux ioniques neuronaux directement, via une augmentation des taux sériques de clobazam, puisqu'une polypharmacie était utilisée dans ces encéphalopathies épileptiques difficiles à traiter.

La deuxième question qui se posait était de savoir si on allait améliorer le pronostic neurologique, intellectuel à long terme.

Enfin, je signalais que, comme la remarque d'Olivier, il y avait un signal d'hépatotoxicité qui était non négligeable. Je rappelle que les quatre essais qui s'appelaient GWPCARE6, étaient sur des durées de 26 semaines, 6 mois et non pas sur des durées prolongées.

La première question à Olivier, c'est sur le mécanisme d'action. Dans le syndrome de Lennox-Gastaut, le syndrome de Dravet, est-ce complètement différent de la sclérose de Bourneville ? Dans l'essai qu'il a *reviewé*, y avait-il plusieurs médicaments qui peuvent interférer ? Y a-t-il un signal non négligeable sur l'hépatotoxicité ? Merci Olivier, que je salue.

M. Dulac.- Bonjour Jean-Christophe. La première question concerne l'hépatotoxicité. Je n'ai pas vu de signaux cliniques en plus de ce qui est montré. C'est essentiellement une élévation des transaminases, mais elle est tout de même relativement significative. 25 %, cela ne me paraît pas du tout négligeable. Encore une fois, on utilise la dose maximum qui est utilisable avec ce produit. C'est un premier point.

J'ai un douloureux souvenir d'un autre médicament antiépileptique, qui s'appelle le Felbamats, qui a été mis sur le marché alors que l'on avait eu à peine 5 000 patients traités. Cela a été fait d'une façon si vigoureuse que 100 000 patients ont été traités dans l'année qui a suivi la mise sur le marché. Il y a eu 30 morts de 50 % d'hépatotoxicité et 50 % d'aplasie médullaire. Une pharmacovigilance est absolument nécessaire quand on a un signal de ce type. C'est un premier point.

Le deuxième concerne le mécanisme de l'épilepsie dans les encéphalopathies épileptiques. Il est effectivement complètement différent dans le syndrome de Dravet, où il s'agit d'une pathologie de l'inhibition. C'est-à-dire qu'il y a un défaut d'inhibition qui explique que ces crises sont extrêmement prolongées, puisque l'arrêt des crises n'est pas possible. Ils sont sensibles à des stimulants extérieurs. Il suffit qu'un enfant coure pour qu'il commence une crise, il suffit qu'il pose les pieds dans l'eau chaude ou froide, pour qu'il commence une crise. Il suffit qu'il soit dans une rangée d'arbres ensoleillés pour qu'il commence une crise, etc. Il y a une sensibilité externe qui fait que, alors que n'importe quel cerveau arrêterait le processus de synchronisation, ici ce n'est pas possible. C'est cela le syndrome de Dravet.

Dans les spasmes infantiles, c'est tout le contraire. C'est-à-dire que là, on a une hyper excitabilité 1.38.00 endogène qui est dans le cerveau, parce qu'il y a une anomalie de la neurotransmission NMDA qui est excessive. Elle est excitatrice et favorise la synchronisation. C'est le mécanisme de base maintenant qui n'est pas encore entré dans les mœurs manifestement. C'est le mécanisme principal des spasmes infantiles, quelle qu'en soit l'étiologie, en particulier la maladie de Bourneville.

Cela explique que les médicaments qui agissent dans la maladie de Bourneville agissent rarement dans les spasmes. Il y a un ou deux médicaments pour lesquels on a un effet partiel dans l'un et l'autre, c'est le topiramate et la zonisamide. Mais pour la plupart, on a un effet dans un cas ou dans l'autre. Le stiripentol agit dans le syndrome de Dravet, mais il n'agit pas sur les spasmes.

Le troisième point, c'est sur la pharmacocinétique. Effectivement, comme pour stiripentol, le cannabidiol modifie et diminue la clearance de la communication. En particulier, c'est vrai pour les médicaments qui sont métabolisés par la voie du p450, c'est-à-dire en particulier les benzodiazépines, barbituriques, etc. Il est tout à fait possible que certains de ces enfants recevaient des benzodiazépines et que cela a été sensible. En tout cas, pour l'étude que nous avons faite avec le stiripentol, c'était clair qu'il y avait un impact sur l'URBANYL qui est métabolisé dans le foie.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Patrick Niaudet.

M. Niaudet, membre de la CT.- Bonjour Olivier. Mon premier commentaire, c'est de dire que ce n'est pas forcément parce que l'on ne connaît pas le mécanisme d'action d'un médicament qu'il n'est pas actif ou potentiellement actif. Je ne pense pas que ce soit une raison suffisante pour avoir un jugement totalement négatif.

Mais à part cela, je voulais savoir si les inhibiteurs de mTOR avaient effectivement une efficacité sur l'épilepsie. Si oui, dans les études qui ont été effectuées, les patients recevaient-ils éventuellement un inhibiteur de mTOR ? Dans la mesure où la définition ce sont des échecs des autres antiépileptiques, je ne pense pas que les inhibiteurs de mTOR soient considérés a priori comme des antiépileptiques.

M. Dulac.- Les inhibiteurs, c'est-à-dire la rapamycine et l'edebadé, l'évérolimus ont été mis sur le marché pendant que cette étude était en cours. Il est extrêmement improbable que c'était une communication pour un nombre significatif de patients.

D'autre part, c'est un médicament qui, bien entendu, apporte un plus pour ces patients, mais qui est assez mal toléré. Cela donne tout de même 12 % de stomatite. Il est un peu difficile d'imaginer que l'on puisse traiter au long cours avec un médicament qui est un anti-tumoral, donc un immunodépresseur. C'est quelque chose qui est utilisable dans une période relativement courte et dans des épilepsies extrêmement rebelles et invalidantes.

Là, je joins totalement tout ce qui a été dit au nom de l'association de parents. Le besoin est immense. C'est une souffrance terrible pour ces familles d'avoir un enfant qui a une maladie de Bourneville. Il faut chercher, il faut trouver quelque chose, mais on a besoin de quelque chose qui marche.

Pierre Cochat, le Président.- OK, merci. Je suis de ton avis. C'est vrai que le message important de l'association, c'était que tous les petits plus sont appréciés et appréciables.

M. Dulac.- C'est vrai, c'est pour cela que je dis qu'il ne faut certainement pas faire obstacle à l'utilisation de ce produit. Certainement pas. Mais de là dire : on a le traitement pour la maladie de Bourneville, ce serait une erreur fatale.

Pierre Cochat, le Président.- On va laisser une dernière question parce que le temps passe, malgré les problèmes techniques que l'on a eus.

Le chef de projet pour la HAS.- C'était simplement pour préciser que le cannabidiol a bien l'AMM en traitement adjuvant des crises d'épilepsie dans la sclérose tubéreuse de Bourneville. On a vu que dans l'étude, le nombre médian de traitements antérieurs reçus était de quatre et plus de 57 % des patients avaient trois traitements concomitants au cours de l'étude.

J'avais une question à Monsieur Dulac, sur les comparateurs cliniquement pertinents qui vont être retenus. La définition des comparateurs cliniquement pertinents par la commission, c'est tout médicament qui ait l'AMM ou hors AMM, s'il est cité par les recommandations, tous dispositifs médicaux ou actes non médicamenteux, qui seraient inscrits à la même ligne de stratégie thérapeutique que le traitement et pour la même population de patients. Effectivement, le vigabatrine est le traitement de première ligne dans le cadre des crises d'épilepsie de la sclérose tubéreuse de Bourneville. L'évérolimus est le seul qui a l'AMM dans le cadre de ces traitements des crises dans les épilepsies pharmaco-résistantes.

C'est vrai que dans les dernières recommandations européennes, publiées en 2018, il y a uniquement trois molécules qui sont citées comme pouvant être utilisé en cas d'échec du vigabatrine, c'est le topiramate, la carbamazépine et l'oxcarbazépine.

Je voulais voir avec Monsieur Dulac s'il était d'accord pour qu'*in fine*, ces trois molécules soient retenues. Il y a peut-être des antiépileptiques qui sont contre-indiqués. On a vu que dans le Dravet, notamment, il y a des antiépileptiques contre-indiqués qui agissent sur les canaux sodiques, la carbamazépine et la lamotrigine notamment. Je voulais simplement avoir son retour sur ce point.

M. Dulac.- Ce qui est important de dire, c'est que le vigabatrine est efficace sur les spasmes de la maladie de Bourneville, c'est-à-dire un type de crise très particulier la première année de vie. Mais au bout d'un ou deux ans, cela perd son efficacité parce qu'avec la maturation cérébrale, c'est progressivement le lobe frontal qui prend le pas. A ce moment-là, on entre dans quelque chose qui ressemble à un syndrome de Lennox-Gastaut. Le mécanisme est différent et à ce moment-là, le vigabatrine peut même aggraver la situation. On n'est plus dans quelque chose qui passe par les noyaux gris centraux, on est dans quelque chose qui passe par une synchronisation des lobes frontaux. C'est totalement différent, et cela demande un traitement différent.

En ce qui concerne le TEGRETOL et l'oxcarbazépine, ce sont des médicaments qui sont actifs lorsque l'épilepsie est monofocale, c'est-à-dire associée à un tubaire unique. Dans ce cas, oui, mais à condition que l'enfant soit relativement plus âgé, c'est-à-dire au-delà de trois ou quatre ans. Sinon, on a un risque de voir réapparaître des spasmes. On a plusieurs exemples comme cela où on voit disparaître les spasmes, mais apparaître une épilepsie partielle. On donne du TEGRETOL et les spasmes reviennent avec une dégradation.

Cela dépend beaucoup du type d'épilepsie, parce que dans cette maladie, encore une fois, on a une hyper excitabilité liée à un excès de la transmission NMDA qui est diffuse, qui concerne

tous les neurones pyramidaux. On a également des tubaires, des malformations corticales dans lesquelles il y a à la fois cela et une inversion de la transmission GABA qui, au lieu d'être inhibitrice devient excitatrice pour une proportion relativement importante des interneurons.

C'est cette combinaison des deux qui donne une sémiologie extraordinairement variable d'un patient à l'autre, et une physiopathologie qui est également à la fois complexe et surtout variable d'un patient à l'autre. Il est très difficile de donner des conseils globaux, alors qu'il faut être extrêmement personnalisé dans son indication. Chaque enfant, chaque patient doit être traité différemment en fonction de la sémiologie particulière de cette personne.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Olivier, on te remercie beaucoup pour ton expertise. Merci de déconnecter pour qu'on puisse discuter encore un peu, et voter. Merci à toi et bonne journée.

M. Dulac.- Bonne fin de réunion. Au revoir.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup.

(Olivier Dulac quitte la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Je vais donner la parole à Jean-Christophe Lega, parce qu'il est très bavard dans le tchat. Le mieux, c'est que tu nous en parles.

M. Lega, membre de la CT.- Deux remarques. On est bien d'accord, j'ai revu la littérature, l'évérolimus est bien le standard of care en théorie, y compris dans la réduction des risques d'épilepsie de cette maladie. Le socle a été annoncé. Ne pensez-vous pas, avec toutes les questions qui ont été soulevées, qui sont vraiment excellentes, qui nécessiteraient plusieurs boîtes d'aspirine pour essayer de tout intégrer. On pourra demander des données complémentaires sur la cognition, les spasmes. Vous avez vu mes commentaires, je ne vais peut-être pas répéter.

Pierre Cochat, le Président.- Tu as raison, Catherine, tu veux intervenir ?

Mme Simonin, membre de la CT.- Oui, je veux bien. Je vous ai mis dans le tchat tout de même, le fardeau pour les familles. Parce qu'on voit bien qu'ils sont prêts à sacrifier leur vie sociale pour commander via Internet ce type de médicament. Il y a des troubles du comportement avec les relations sociales, mais de la violence sur soi et sur autrui. C'est difficile à gérer au quotidien.

Des troubles du spectre autistique, des troubles du sommeil, des troubles psychiatriques et notamment la dépression, évidemment entraînant des troubles de l'attention, de la concentration et pas d'apprentissage. Je tiens à insister sur ce fait.

Pierre Cochat, le Président.- Clairement, ces enfants qui ont des formes sévères, sont souvent dans des établissements spécialisés. Ils ne peuvent pas rester dans leur famille, notamment du fait de la fréquence des crises et des traumatismes crâniens qui en découlent. Ils vivent

souvent avec un casque. Ce sont vraiment des épilepsies horribles, absolument horribles. Je comprends tout à fait les familles qui considèrent que tous les petits plus, c'est colossal.

M. Niaudet, membre de la CT.- C'est plus sur les troubles du comportement que sur l'épilepsie elle-même, d'après ce que l'on le comprend.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est vrai.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il n'est pas du tout évident que les troubles du comportement soient impactés dans ce contexte.

Pierre Cochat, le Président.- On ne peut pas en tirer de conclusion sur ce que l'on a.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il faut aussi voir ce qu'a dit Olivier Dulac, ce qu'on voit à chaque fois qu'on discute du cannabis. C'est effectivement l'aspect particulier de ce traitement et son retentissement psychologique chez les personnes qui vont l'utiliser. Or dans ce contexte, je ne suis pas sûr pour les troubles du comportement. Il faudrait faire une étude pour cela. Ce n'est pas très évident.

Pierre Cochat, le Président.- On ne peut pas le conclure à partir des données que l'on a. Jean-Christophe va dans ce sens.

Le chef de projet pour la HAS.- Simplement pour préciser que l'étude VOTUBIA en traitement des crises d'épilepsie de la sclérose de Bourneville a débuté en 2013. Ils ont obtenu leur AMM tardivement, en 2017. L'étude ayant été réalisée avec le cannabidiol a débuté en 2016. On l'a mentionné dans les CCP. Néanmoins, il y avait un développement concomitant entre les deux médicaments.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Françoise, je t'ai oubliée, excuse-moi. Ensuite, c'est Serge, puis on arrête.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est en appui de ce qui vient de dire le chef de projet. Cette étude, avec toutes les faiblesses qu'elle comporte, n'a pas utilisé les inhibiteurs de mTOR et, bien entendu, on ne peut pas comparer. L'argument de dire que nous n'avons pas grand-chose n'est pas complètement recevable.

Par ailleurs, ce qui est recevable, c'est la toxicité hépatique, plus de 25 % des patients. Je ne sais pas, je n'ai pas eu l'occasion de demander à Dulac si c'était dose-dépendant alors qu'on est avec des doses fortes. Je suis d'accord que c'est une maladie terrible, mais le travail n'est pas abouti. Personnellement, je ne vois pas comment on peut apprécier correctement ce médicament.

Pierre Cochat, le Président.- Le problème de la comparaison avec l'inhibiteur Deptor est toujours assez difficile parce que ce n'est pas du tout le même mode d'action. Il fait diminuer tous les syndromes tumoraux. Il fait diminuer les angiomyolipomes hépatiques, tu dois le savoir, Françoise, Reynaud aussi. Il fait diminuer les tubaires, etc. C'est par ce biais qu'il est antiépileptique, mais seulement partiellement.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ce qu'on cherche là, c'est à diminuer les symptômes, même si les mécanismes ne sont pas clairement démontrés. Mais là, la diminution des symptômes n'est pas claire non plus, avec le cannabidiol. 10 %, ce n'est quand même pas top, et 25 % de l'hépatotoxicité.

M. Niaudet, membre de la CT.- C'est vrai que l'on aimerait bien savoir si les doses de 50 milligrammes par kilo dont il a parlé, c'est hépatotoxique que la dose maximum de 25 milligrammes par kilo. On peut peut-être demander au laboratoire un peu plus de renseignements là-dessus.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Le dernier commentaire de Serge.

M. Kouzan, membre de la CT.- Je voulais savoir si ce médicament était par ailleurs disponible pour les prescripteurs qui prennent en charge cette maladie. Sachant que ce que j'ai entendu, c'est que cela peut avoir un éventuel effet symptomatique, qui d'ailleurs n'a pas été bien documenté dans ce dossier, mais qui n'a pas d'effet antiépileptique. En leur met un SMR I, par ailleurs, ce médicament est-il disponible au même titre qu'un médicament psycho-chimique ?

Pierre Cochat, le Président.- Je ne peux pas ne pas redire ce que Catherine a dit à propos de l'approvisionnement des patients à leur propre compte.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On a appris qu'il y avait Dravet.

M. Kouzan, membre de la CT.- S'il est prévu pour les autres épilepsies, il est disponible dans la pharmacopée.

Le chef de projet pour la HAS.- On l'a pris dans le Dravet, Lennox-Gastaut, mais le Journal officiel n'est toujours pas sorti à ce jour. Vous l'aviez validé en mai ou avril 2020.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ce n'est pas infrequent.

M. Kouzan, membre de la CT.- Il sera donc disponible ?

Pierre Cochat, le Président.- En théorie.

Michel Clanet, le Vice-Président.- S'ils s'entendent sur les prix.

Pierre Cochat, le Président.- Je vais vous donner les évolutions de la pensée du Bureau. Lorsque l'on s'est réuni, on optait pour un SMR modéré et une ASMR V et pas d'ISP. Pendant cette séance, comme nous le faisons souvent ou parfois, on a échangé pas mal, Michel, Françoise et moi. Au vu de ce qui a été dit, c'est sûr qu'on était assez impressionnés, influencés par les propos d'Olivier Dulac. On hésite maintenant entre SMR I et SMR faible. Votre vote et votre appréciation, suite aux discussions va permettre de trancher.

A titre personnel, je serais plutôt tout de même pour le laisser accessible, je serais donc plutôt pour le SMR faible, mais c'est un avis qui est strictement personnel au vu de l'évolution des discussions.

M. Daubert, membre de la CT.- Donc suffisant, insuffisant ?

Pierre Cochat, le Président.- Nous allons commencer par suffisant insuffisant, tout à fait. Elisabeth. Le chef de projet nous dit qu'il y a eu entre 10 et 20 ATU nominatives délivrées à ce jour dans la STB, ce qui est très peu.

Claire Brotons, pour la HAS.- J'ai juste une précision, le laboratoire demandait l'inscription dans une population cible restreinte, c'est-à-dire chez les pharmacorésistants. Là, l'indication c'est en association, mais ce n'est pas écrit clairement que c'est chez les patients pharmacorésistants.

Pierre Cochat, le Président.- Pour le miroir ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Oui, si le vote est suffisant. Il faudra peut-être en envisager un autre.

Pierre Cochat, le Président.- On le fera peut-être dans un deuxième temps, il faut d'abord savoir si c'est suffisant ou insuffisant dans le cadre précis.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 15 voix pour SMR suffisant et 7 SMR voix pour un SMR insuffisant.

Pierre Cochat, le Président.- OK, nous allons voter. Y avait-il une demande d'ISP ?

Le chef de projet pour la HAS.- Non.

Pierre Cochat, le Président.- On va voter SMR, ASMR et miroir pour les autres indications.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- OK, donc on ne vote pas l'ISP.

Pierre Cochat, le Président.- On avait dit que quand on ne le demandait pas, on ne le votait pas. On l'a fait longtemps, mais on a dit récemment qu'on ne le votait pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour un SMR faible et 22 voix pour une ASMR dans la population restreinte et 22 voix pour un SMR insuffisant en miroir.

Pierre Cochat, le Président.- OK, très bien. Pour ceux qui ont peur de s'ennuyer pendant leurs vacances, on vient d'apprendre que l'on aura peut-être une CT extraordinaire en août, mais ce n'est pas confirmé. Elle ne porterait que sur un produit, un anticorps de Roche pour la Covid. C'est Lise qui vient de communiquer avec Sophie. On aura plus de précision rapidement, mais ce n'est pas impossible. On vous le précisera dès qu'on le saura. Il faudra qu'on ait au moins le quorum.

M^{me} Kelley, DSS.- Cela risque de durer un maximum une heure.

M. Mercier, membre de la CT.- En présentiel ?

Pierre Cochat, le Président.- Evidemment, bien sûr.

Un intervenant.- Sur un sujet comme ça, cela durera plus d'une heure.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ce sera une CT déportée sur une plage, par exemple.

Un intervenant.- Une plage horaire ou une plage réelle ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- En Bretagne par exemple.

Pierre Cochat, le Président.- On vous le dira assez vite, pour que vous sachiez à peu près où vous serez et si vous serez connectable. Moi, le premier, d'ailleurs.

On embraye sur l'adoption sur table ?

Le chef de projet pour la HAS.- Pour le coup non. C'était simplement un commentaire sur une demande d'EPI que nous pourrions faire également dans cette nouvelle extension d'indication dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, comme celle qui avait été faite pour les premiers patients dans le Draveil, Lennox-Gastaut, en proposant au laboratoire d'amender le protocole qu'ils nous ont soumis récemment pour inclure ces patients.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait. Et l'adoption sur table aussi, non ?

Le chef de projet pour la HAS.- Non, je préférerais qu'on l'adopte plus tard.

Pierre Cochat, le Président.- Et pour répondre à Jean-Christophe Lega, la date, on vous le dira au plus vite. Pour l'instant, on ne la connaît pas. On vient d'apprendre l'éventualité, dès qu'on aura plus de précisions, on vous le dira.

Je propose qu'on passe à Z/VICEFTA.

Claire Brotons, pour la HAS.- On ne l'adopte pas sur table ?

Pierre Cochat, le Président.- Non, le chef de projet n'est pas partant.