



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 mai 2024

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. ZTALMY - Examen – Inscription

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons passer à ZTALMY si notre experte est présente.

Mme MASIA, pour la HAS.- Pas encore. Nous allons essayer de la joindre pour voir si elle peut se connecter avec un peu d'avance.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous attendons quelques minutes.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Je fais entrer l'experte. Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Villeneuve en situation de conflit d'intérêts.

(Mme le Dr Nathalie Villeneuve rejoint la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Madame Villeneuve et bienvenue, en vous remerciant d'accepter d'évaluer le produit ZTALMY avec nous. Le dossier sera présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous vous donnerons la parole pour l'expertise de ce dossier, et nous discuterons avec vous après votre expertise.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui l'inscription de la spécialité ZTALMY (ganaxolone) en suspension buvable. C'est pour une demande d'inscription en ville et à l'hôpital dans l'indication de l'AMM, qui est le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au trouble du déficit en kinases dépendantes des cyclines 5 (également appelé trouble CDD) chez les patients âgés de 2 à 17 ans. C'est un traitement qui peut être poursuivi chez des patients âgés de 18 ans et plus.

ZTALMY a eu son AMM en juillet 2023 selon une procédure centralisée et a également eu une autorisation d'accès compassionnel concernant 3 patients depuis juin 2023.

Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR mineure dans la stratégie thérapeutique et un ISR.

Concernant la stratégie thérapeutique, il est à noter qu'aucun médicament ne dispose aujourd'hui d'une AMM spécifique dans cette indication. Je laisserai l'experte, le Docteur Villeneuve, vous parler de la prise en charge.

Les données disponibles sont celles de l'étude MARIGOLD. C'était une étude de phase 3, contrôlée, de ganaxolone versus placebo, tous deux en traitement adjuvant. C'était une étude randomisée selon un ratio 1 pour 1, en double aveugle, multicentrique. Elle a été réalisée chez 101 patients atteints de CDD et âgés de 2 à 21 ans.

Il est à noter qu'il y a eu une déviation au protocole concernant 17 patients qui ont reçu le traitement par gastrostomie et non par voie orale. Nous avons interrogé le laboratoire sans réelle réponse pour l'instant. C'est une information qui apparaît uniquement dans la publication et non dans les rapports d'étude fournis.

Le critère de jugement principal de l'étude était la variation de la fréquence des crises convulsives motrices majeures entre l'inclusion et la période de traitement en double aveugle de 17 semaines. Il y a eu une réduction de -30,66 % des crises dans le groupe ganaxolone versus -6,90 % dans le groupe placebo, soit une différence médiane de -27,08 %, avec un petit p inférieur au seuil de significativité, donc un résultat démontré sur ce critère.

Les critères de jugement secondaires étaient hiérarchisés. Le premier était le taux de répondeurs, c'est-à-dire la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises convulsives majeures. Étant donné le résultat qui était non significatif, l'analyse a été interrompue à ce stade.

La qualité de vie était quant à elle exploratoire, avec le score QI-Disability.

Pour la tolérance, 86 % des patients dans le groupe ganaxolone contre 88,7 % des patients dans le groupe placebo ont eu un événement indésirable. Les plus fréquents étaient la somnolence, les vomissements, la fièvre et les crises épileptiques. Il est à noter que 12 % des patients dans le groupe ganaxolone contre 9,8 % des patients placebo ont eu un événement indésirable grave.

L'étude MARIGOLD contenait également une phase de suivi en ouvert dont l'objectif était d'évaluer la tolérance, et un profil similaire a été observé durant ce suivi.

Les points de discussion sont les suivants :

- Il n'y a pas eu de différence significative entre la ganaxolone et le placebo concernant le taux de répondeurs, comme je l'ai dit. C'était pourtant un critère pertinent dans cette pathologie.
- L'étude a été réalisée versus placebo et c'est dans un contexte de pharmacorésistance aux autres traitements antiépileptiques. Il est à noter que le nombre médian de traitements antérieurs reçus était de 7.
- Les données comparatives d'efficacité étaient limitées à court terme, ce qui ne permettait pas d'évaluer l'impact du traitement sur la détérioration cognitive et le développement psychomoteur, ce qui est regrettable dans le cas de cette maladie chronique.
- Il y a également une absence de données robustes de qualité de vie des patients et des aidants, alors qu'elle est pourtant lourdement impactée dans cette pathologie.
- Enfin, il y a un recul limité sur le profil de tolérance à long terme.

Nous avons sollicité l'expertise du Docteur Nathalie Villeneuve, neuropédiatre à l'AP-HM. Je vais maintenant la laisser présenter son expertise.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Madame Villeneuve, vous avez la parole.

Mme le Dr VILLENEUVE.- Bonjour. Je vais reprendre avec vous quelques lignes pour vous présenter la pathologie de ces patients, ces enfants qui ont une encéphalopathie

développementale en lien avec une mutation dans CDKL5. Tous les enfants ont un handicap cognitif et moteur sévère, avec une épilepsie pharmacorésistante.

L'âge de début de l'épilepsie est avant 3 mois pour 90 % des patients. Chez les nourrissons, quand on les voit en début de l'épilepsie, il y a déjà une altération du neurodéveloppement avec une hypotonie et une altération du contact oculaire. Ce sont des patients qui vont avoir différents types de crises au cours de leur maladie, avec des spasmes épileptiques et des crises focales, qu'elles soient cloniques, toniques ou tonico-cloniques, des crises qui impliquent de façon bilatérale le corps, les membres, qui peuvent être suivies de spasmes épileptiques ou de crises toniques. À la fin de la première décennie, il apparaît des crises avec myoclonie.

Certaines crises qui peuvent survenir en série peuvent être suivies de symptômes neurovégétatifs, avec des enfants qui sont beaucoup plus hypotones, qui changent de couleur au décours de la crise.

Je précise les crises par rapport à l'étude, je le dis tout de suite, parce que l'étude a concerné tous les types de crises sauf les spasmes épileptiques, et 80 % des patients sont concernés par les spasmes épileptiques. Les crises ont été regroupées en crises motrices, correspondant à l'ensemble de ces crises que peuvent avoir les patients.

Au début de la maladie, il peut y avoir une période de « lune de miel » dans les deux premières années, avec des périodes de quelques mois sans crise. Puis, à chaque fois qu'on va utiliser un antiépileptique, il va y avoir une première réponse qui est décrit dans la littérature, c'est que 70 % des patients ont une réduction de 50 % de la fréquence des crises dans les 3 premiers mois qui suivent l'administration du médicament nouvellement introduit, qui va s'épuiser avec le temps.

Vous comprendrez que dans cette situation, l'objectif du traitement antiépileptique est la réduction de la sévérité des crises, en termes de durée, d'intensité et de fréquence, que l'objectif 0 crise est peu réaliste. En tout cas, aujourd'hui, ce n'est pas celui que nous avons.

Il n'y a évidemment aucun traitement spécifique de cette pathologie sur le plan génétique. Tous les patients ont un polyhandicap, avec une hypotonie, un contact qui est faible, une communication très faible, une absence de marche, une déficience intellectuelle sévère. Ils ne sont pas autonomes dans la vie courante. Ce sont des patients totalement dépendants pour tous les gestes de la vie quotidienne.

Il y a quelques patients qui ont une forme plus modérée, avec une épilepsie contrôlée dès les premiers mois de vie avec un ou deux antiépileptiques, et cela va être durable. C'est-à-dire que ces patients n'auront que des crises très occasionnelles, voire aucune. Ils vont acquérir la marche et quelques mots seront possibles, mais ils auront de toute façon une autonomie limitée, mais ils sont nettement moins sévères, en termes de polyhandicap, que les précédents.

Je ne reviens pas sur l'étude. Ce que je voulais préciser par rapport à la stratégie thérapeutique dans l'épilepsie pour ces patients, c'est qu'il n'y a aucun consensus sur le choix des antiépileptiques dans cette encéphalopathie, que ce soit dans la littérature ou rapporté dans le PNDS.

En revanche, les choix des médicaments qu'on va utiliser vont être fonction des crises prédominantes qui sont rapportées, soit des crises plutôt généralisées d'emblée, soit focales secondairement généralisées, et on utilisera des médicaments dont on connaît la forte efficacité sur ce type de crise (valproate de sodium, phénobarbital, clobazam, felbamate, lamotrigine, vigabatrine, zonisamide). On utilisera aussi éventuellement, en fonction du type de crise toujours, la carbamazépine et le lévétiracétam, rarement de façon isolée, plus fréquemment en polythérapie, et en modifiant les traitements pour obtenir un équilibre le plus correct.

Dans les nouvelles molécules, j'ai cité le cannabidiol parce qu'il y a une étude où on peut retrouver 17 patients. Dans l'étude contre placebo, il y avait une réduction de 50% de la fréquence des crises chez un tiers des patients, dans mon souvenir. Je ne sais plus exactement le nombre de patients.

Concernant les thérapeutiques non médicamenteuses, que ce soit le régime cétogène ou la stimulation du nerf vague, il y a un recueil de données, essentiellement, via le recueil des registres de patients, avec une réduction de la fréquence des crises, mais toujours qui s'épuise dans le temps. Pour la stimulation du nerf vague, il y a peu de patients. Il y en a beaucoup plus pour le régime cétogène.

En fait, le plus souvent, ces patients sont traités avec une polythérapie, avec un objectif qu'on définit avec la famille, mais qui est des crises de durées suffisamment courtes pour être peu invalidantes, en réduisant la fréquence des crises, en réduisant la phase post-critique, en réduisant les risques de traumatismes — lorsque les enfants sont assis dans leur siège, s'ils sont projetés en avant, ils peuvent se cogner sur la tablette et donc se faire mal donc on veut absolument essayer de réduire cela -, en évitant les effets secondaires qu'il peut y avoir, c'est-à-dire maintenir un éveil du patient et éviter d'accentuer l'hypotonie.

Il faut aussi avoir conscience que ce sont des patients qui sont suivis habituellement en centre de référence épilepsies rares ou en centre de compétence du fait de la pharmacorésistance très rapidement établie, et de toute façon, le plus souvent, dès que le diagnostic génétique a été posé.

Tout cela pour conclure qu'on n'a pas de comparateur clinique existant pour juger quand on essaie un nouveau médicament par rapport à un traitement de référence et que pour moi, il est manifeste qu'on utilisera les autres antiépileptiques qu'on connaît et qu'on a l'habitude d'essayer sur le type de crise qu'on a chez chaque patient, et en association, pour obtenir une réduction de la fréquence des crises, et ce bien avant l'utilisation du ZTALMY.

Malgré tous les médicaments déjà disponibles, qu'ils soient médicamenteux ou non médicamenteux, ces patients, dans la grande majorité, vont conserver des crises puisque vous avez vu qu'il y a des patients qui répondent très vite au traitement pour une raison qu'on n'a pas, ce sont des formes moins sévères, mais ces patients sont identifiés très rapidement. Les crises persistent chez ces patients.

Cette étude menée chez les patients qui ont une mutation CDKL5, on peut dire, est la première menée dans cette encéphalopathie, ce type de mutation, à avoir essayé un médicament en regroupant un grand nombre de patients ayant cette épilepsie. Le choix du comparateur était

un placebo du fait de l'absence de consensus pour le traitement et en effet, comme l'a rappelé Madame précédemment, ces patients avaient eu beaucoup d'antiépileptiques, mais on avait quand même un peu une idée des quatre antiépileptiques majeurs qui étaient proposés chez ces patients qui ont reçu le produit.

Le critère était la réduction de la fréquence des crises motrices. C'est sûr qu'une réduction de 30 % est une réduction modeste, disons. Le critère de 50 % de réduction de la fréquence des crises n'était pas précisé.

Nous n'avons pas la précision du type de crise motrice des patients. Est-ce que c'était plutôt des crises généralisées ou les crises focales ? Nous n'avons aucun point sur les spasmes épileptiques puisqu'ils n'étaient pas considérés dans l'étude.

La quantité d'effet observée, c'est un bénéfice modeste.

Quant à la tolérance, c'est un profil de tolérance habituel avec une somnolence réversible à la dose qui n'est pas très problématique à gérer, et pour nous, il y avait la problématique, si le produit est efficace, éventuellement d'adapter la dose à la comédication s'il y a des médicaments à côté.

Le dépôt d'AMM est fait pour les patients avec encéphalopathie épileptique liée à CDKL5 âgés de 2 à 17 ans avec extension s'ils sont plus âgés. Nous n'avons aucun argument pour limiter l'âge. Pourquoi le produit serait-il moins efficace après 18 ans ? C'est juste un commentaire de ma part.

Ce produit n'a pas de caractéristique spécifique de la mutation CDKL5. Les crises ne sont pas spécifiques. Étant donné le produit qui a une interaction avec les récepteurs GABAA, il est difficile de comprendre la restriction de ce produit aux seuls patients avec mutation CDKL5. En lisant et en raison de mon métier, je me suis posé la question de la possibilité que ce produit soit aussi essayé dans d'autres épilepsies pharmacorésistantes avec encéphalopathie, d'origine génétique ou non connue, après échec des médicaments existants. (on a quand même des patients qui sont réfractaires à tout ce qui nous est disponible), étant donné le profil de tolérance correct même si l'effet est modeste.

Je pense que par nécessité, un registre de la prescription de ce produit me semble pertinent pour la suite.

En conclusion, l'apport est modeste sur les crises dans cette étude et dans cette pathologie. Il n'y a pas d'impact connu du produit sur la morbidité, ni sur les autres populations. Il y a quelques papiers sur d'autres populations de patients avec épilepsie réfractaire qui sont publiés. Je ne vois pas, en l'état actuel de ce qu'on connaît avec réduction de 30 % de la fréquence des crises, de simplification du traitement à l'avenir. Je ne vois pas de réduction des consultations ni des hospitalisations, ni de modification de l'organisation des soins.

Il n'y a pas d'impact sur la qualité de vie. Il faut dire que dans la notion de qualité de vie dans cette encéphalopathie, ce ne sont pas tant les crises d'épilepsie que le stress émotionnel, la dépendance, l'altération de la dynamique familiale dans la pathologie globale, qui concernent

majoritairement la qualité de vie, donc une réduction de 30 % de la fréquence des crises, c'est modeste.

Quand on demande quelle place donner à ce médicament, je réponds après l'utilisation des médicaments habituellement efficaces dans les types de crises et en association, que je vous ai listés là, toujours dans le même objectif de limiter la fréquence, la durée et l'intensité des crises, et l'utilisation de ce produit après.

La population cible, c'est la population dans l'AMM, celle des patients CDKL5 avec épilepsie pharmacorésistante, mais bien sûr, en vie réelle, est-ce que ce ne seront pas d'autres encéphalopathies développementales avec épilepsie ? Il y a la nécessité d'un registre pour coordonner. La coordination est tout à fait possible par les centres de référence épilepsies rares.

Je vous remercie de votre attention.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup de votre présentation. C'est tout à fait clair. Une autre façon d'aborder ce que vous avez dit est la suivante. On se demande pourquoi ils sont allés essayer un antiépileptique supplémentaire dans une population. C'est peut-être parce qu'il n'y a pas de comparateur pertinent, mais voilà. La question, c'est que nous avons à grader son effet et comme vous l'avez dit, diminuer dans cette population la fréquence des crises de 30 %, ce n'est pas quelque chose d'extraordinaire. Sur le retentissement sur la vie de ces enfants ou la qualité de vie de ces enfants ou de ceux qui les entourent, je ne suis pas sûr que ce soit très marqué. Qu'en pensez-vous ?

Mme le Dr VILLENEUVE.- Oui, c'est exactement ce que je vous ai présenté. C'est toujours la même chose. Il y a peu d'efficacité rapportée dans cette étude. 30 %, c'est très peu. Cela ne va pas changer la vie des patients, sachant que les crises, c'est un point particulier. C'est surtout vraiment l'intensité et la durée des crises qui sont problématiques, car quand les crises sont très courtes, peu invalidantes, un petit sursaut, une petite extension tonique, et l'enfant garde son activité sauf les deux secondes de la crise et les parents ne demandent pas de modification du traitement. Évidemment, si les crises sont longues et intenses, il y a une attente de réduction de la durée des crises. Ce n'est pas ce qui est donné dans ce papier.

Je voulais juste faire un petit point par rapport à la présentation précédente. L'altération neurodéveloppementale chez ces patients est intense et très précoce. Évidemment, il y a une majoration de la fatigue et de l'asthénie. S'il y a beaucoup de crises et si celles-ci sont longues et que le patient a dix minutes de phase postcritique, oui, mais justement, tout l'objectif avant, c'est vraiment de réduire cela.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Finalement, on n'a même pas de réponse sur l'intérêt et l'intensité d'un effet antiépileptique de ce médicament dans cette population, parce qu'il sera sans doute essayé dans d'autres populations, mais cela ne nous aide pas pour savoir quelle place, parmi les antiépileptiques, cet antiépileptique pourrait avoir.

Mme le Dr VILLENEUVE.- Je dis que la place est après les autres, tous ceux qu'on a en association, y compris après le cannabidiol pour les quelques patients déjà rapportés pour

lesquels on a une réduction de 50 %, ce qui est quand même beaucoup plus que ce qu'ils apportent là.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Absolument.

Mme le Dr VILLENEUVE.- Cela vient loin après. Comme il n'y a pas de règle, est-ce qu'on doit dire avoir essayé tous les antiépileptiques, au moins X antiépileptiques ? Il est difficile de répondre. Après, j'avais juste un point. Le fait qu'il y ait eu la gastrostomie ou pas n'est pas très gênant. C'est per os, c'est pareil. C'était dans la présentation précédente. Ce n'était pas gênant.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Par contre, vous avez soulevé le point d'un registre. Existe-t-il un registre de ces patients, dans BaMaRa ?

Mme le Dr VILLENEUVE.- Oui, ils sont tous dans BaMaRa. Ils sont connus des centres de référence, puisqu'ils sont suivis. Il y a bien sûr les bases génétiques. Tout est colligé. Oui, tous ces patients sont repérés, en tout cas, et précocement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord. Patrick Niaudet ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Peut-on considérer le cannabidiol comme comparateur cliniquement pertinent ? Si oui, dans la mesure où il est plus efficace, on ne voit pas très bien ce que ce nouveau médicament peut apporter.

Mme le Dr VILLENEUVE.- C'est un comparateur pertinent dans le même niveau que précédemment, puisque déjà, le cannabidiol n'est pas comparé aux autres antiépileptiques déjà existants. Il a été comparé contre placebo dans une population. C'était dans les études cannabidiol du Lennox ou équivalent Lennox avec certaines étiologies connues, puisque ces patients peuvent être, dans certains cas, proches d'un syndrome de Lennox-Gastaut. C'est une particularité de la population.

Est-ce qu'on peut dire que c'est un comparateur ? Dans tous les cas, c'est moins efficace, oui. Est-ce que c'est le comparateur ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On ne l'a pas évalué dans cette indication. Vous faites référence à une publication dans laquelle il y a 13 ou 17 enfants, je ne sais plus.

Mme le Dr VILLENEUVE.- C'est cela, 17 enfants.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela n'a pas été évalué dans cette indication, donc dire qu'il est mieux ou moins bien, c'est compliqué. On sait que dans le Lennox-Gastaut, on l'a évalué, mais on n'est pas tout à fait dans la même situation. Je suis toujours un peu gêné. Vous avez dit « il n'y a pas de comparateur pertinent », mais effectivement, j'ai le sentiment que tous les autres antiépileptiques sont des comparateurs. Il n'y en a aucun qui, dans cette indication-là, précise, dans cette maladie précise, ait l'AMM, mais en fait, tous les antiépileptiques sont utilisés. Celui-là, c'est un antiépileptique supplémentaire.

C'est un peu le même cas ou la même situation quand on a évalué au départ les EPIDYOLEX et autres dans le Lennox-Gastaut ou les autres maladies, quoiqu'il y avait deux ou trois

médicaments qui avaient une AMM dans cette indication, donc on les considérerait toujours à la fin, en dernier recours. Il est un peu difficile de dire qu'il fait mieux ou moins bien que le cannabidiol, puisque nous n'avons pas évalué le cannabidiol dans cette indication, mais c'est un antiépileptique parmi les autres.

Je pense que nous avons à peu près fait le tour du sujet, donc je vais vous remercier encore une fois de nous avoir éclairés. Nous allons finalement délibérer autour de sa place et de l'importance qu'on peut lui accorder. Merci beaucoup. Bonne soirée.

(Mme le Dr Nathalie Villeneuve quitte la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Une fois de plus, nous nous interrogeons sur une ASMR IV « par rapport à ». Il n'y a pas d'élément de référence et il y a un empilement de médicaments. Comment l'évaluer, en quelque sorte ? Est-ce une ASMR V dans la stratégie ou est-ce une ASMR IV comme cannabidiol ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui. C'est cela. Le problème, c'est qu'il n'y a rien. À ce niveau-là et dans cette indication-là, il n'y en a même pas qui a une AMM. C'est le seul qui a une AMM dans cette indication. Il me semble que l'ASMR V se justifie. Par contre, concernant le SMR important, je serais plutôt favorable à un SMR modéré. Son effet est modeste. Je serais plutôt pour un SMR Modéré et une ASMR IV, mais j'accepterai volontiers que vous n'ayez pas tout à fait la même opinion. C'est ce qu'on avait discuté dans le Bureau, soit un SMR important avec une ASMR V, soit un SMR modéré et une ASMR IV, mais il me semble que le SMR modéré et l'ASMR IV est plus pertinent.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ce serait une ASMR IV par rapport à quoi ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Oui, c'est cela.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Par rapport au placebo, puisqu'il n'y a pas de médicament référent.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'est le premier antiépileptique qui a une AMM et il a d'emblée une ASMR IV ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il a une ASMR IV par rapport à rien, par rapport à rien qui est recommandé dans la stratégie aujourd'hui. Je ne sais pas.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Michel, dans le cas de Lennox-Gastaut, Mathieu Muhl nous a bien dit que l'effet était modeste, et pourtant, nous nous sommes alignés sur le cannabidiol pour donner une ASMR IV comme EPIDYOLEX.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Parce qu'il y avait cannabidiol qui avait déjà été évalué.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Voilà. Là, on n'a rien.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- La première fois, on avait mis une ASMR IV au cannabidiol, et il avait fait une étude contre placebo.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Qui était bien faite.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, c'était bien fait. Dans cette pathologie, ils sont quand même allés chercher les patients et il n'y en a pas beaucoup non plus. Elle a souligné qu'ils avaient réussi à faire une étude dans cette pathologie. Je ne sais pas. Qu'en penses-tu, Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Ce qu'on entend dans ce qu'elle dit, c'est que même s'il n'y a pas d'AMM, il a quand même des comparateurs cliniquement pertinents. Au final, je me demande s'il n'est pas plus logique de mettre une ASMR V dans la stratégie. Je ne sais pas.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela me gênait dès le début de dire qu'il n'y a pas de comparateur, parce que tous les médicaments antiépileptiques qui ont été utilisés sont des comparateurs, mais effectivement, en pharmacorésistance, quand tu en as utilisé sept, il n'y en a plus de disponible, donc on arrive à la fin de cette série de médicaments. Si vous considérez que c'est mieux de donner une ASMR V dans la stratégie et un SMR important... Qu'avions-nous mis dans les autres ?

Mme MASIA, pour la HAS.- Nous vous avons repartagé les précédentes évaluations, si cela peut vous éclairer. Pour cannabidiol, c'était une autre indication mais la situation ressemblait un peu. Sauf erreur, nous avons mis un SMR modéré et une ASMR V chez les populations pharmacorésistantes.

Un chef de projet, pour la HAS.- Exactement. Dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, dans l'avant-dernière colonne, c'est l'indication pour laquelle nous avons fait un périmètre plus restreint de SMR, avec des résultats qui vous sont rappelés, qui étaient significatifs sur le critère de jugement principal de variation de la fréquence des crises, mais cela ne sortait pas sur le taux de répondeurs avec réduction de 50 %.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Alors c'est peut-être le mieux de donner un SMR modéré et une ASMR V.

M. le Dr MAUDET, membre de la CT.- Le SMR modéré et l'ASMR V me paraissent plus appropriés.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est le mieux.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Oui, mais attendez, ce qui me frappe lorsqu'on regarde ce tableau, c'est qu'on oscille entre SMR important et ASMR IV, SMR modéré et ASMR V, et au fond, il n'y a pas le plus d'évidence, donc cela montre la variabilité de l'évaluation de notre commission par rapport à des médicaments qui sont testés dans des maladies orphelines.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Parce qu'ils ne sont pas arrivés en même temps, aussi, Jean-Christophe. Ils n'ont pas été évalués au même moment.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Oui, mais cela montre que nous avons une façon évolutive d'évaluer les médicaments.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Ce ne sont pas forcément les mêmes données à chaque fois non plus.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ce ne sont pas les mêmes pathologies, là.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce ne sont pas les mêmes données, et puis il y a des pathologies dans le Lennox-Gastaut et le Dravet, et je pense que tu y avais participé, Jean Christophe, il y avait des dossiers qui étaient un peu plus solides.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Tout à fait. Je me souviens très bien d'ERIDYOLEX dans le Dravet. Il y avait une bonne étude avec un nombre suffisant et avec une différence entre le groupe placebo et le groupe traité. Ça, c'est sûr.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Une différence plus importante que ce que l'on voit dans cette étude ici.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je suis tout à fait d'accord.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Mais dans une maladie beaucoup plus rare.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est une maladie beaucoup plus rare avec une encéphalopathie beaucoup plus sévère encore que dans les autres.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Donc finalement, l'effet sur le devenir de ce pauvre enfant est très marginal.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très marginal. Nous votons. Le SMR modéré et l'ASMR V pourraient être la proposition réaliste. Il y a encore une question.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- J'ai la même question que tout à l'heure au niveau des seringues. Avons-nous le même problème qu'avec le FINTEPLA ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est la même chose, donc nous vous proposons de calquer les recommandations sur l'étude post-inscription et le conditionnement. C'est la même chose.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Dominique.

M. DIATTA, pour la HAS.- Il faut voter le SMR insuffisant en miroir.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Excusez-moi, je ne vois pas où est le miroir.

Mme MASIA, pour la HAS.- Il faudrait voter le SMR et l'ASMR chez les pharmacorésistants, si nous nous alignons à peu près sur ce que nous avons fait pour cannabidiol, et donc en toute logique, il faudra voter un SMR en miroir. Il faut donc voter chez les pharmacorésistants, puis en miroir.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. Vous avez voté à l'unanimité pour une absence d'ISP, un SMR modéré, une ASMR de niveau V et un SMR insuffisant en miroir.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, merci. Avons-nous d'autres éléments à voir là-dessus ? Nous avons parlé d'un registre tout à l'heure.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui. Il y avait la demande d'étude post-inscription similairement à ce qui avait été fait pour EPIDYOLEX et FINTEPLA, et la recommandation de conditionnement comment nous l'avons discuté, étant donné que la dose est exprimée en milligrammes et que les flacons sont en millilitres, pour éviter un risque de confusion.

M. le Pr CLANET, Président.- Très bien, parfait.

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