



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 juin 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 - Audition – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à l'audition de ZTALMY. Nous les faisons entrer.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

(M. Vincent Labaeye, Mme le Dr Benedicte Duclos Morlaes et Mme le Pr Nadia Bahi-Buisson rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs-dames d'ORION PHARMA. Désolé pour ces quelques minutes de retard. Nous allons écouter la présentation de ZTALMY par votre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes précises pour votre présentation, puis nous aurons dix minutes précises de discussion.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous recevons aujourd'hui le laboratoire ORION PHARMA pour l'audition de la spécialité ZTALMY, la ganaxolone 50 milligrammes par millilitre en suspension buvable, indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au trouble du déficit en kinases dépendantes des cyclines 5, également appelé CDD, chez les patients âgés de 2 à 17 ans. C'est un traitement qui peut être poursuivi chez les patients âgés de 18 ans et plus.

Ce dossier a été évalué en commission le 15 mai dernier et les conclusions étaient un SMR modéré dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au CDD chez les patients âgés de 2 à 17 ans, uniquement en cas d'épilepsie pharmacorésistante, et un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, il a été conclu que ZTALMY est une option thérapeutique dans le traitement des crises d'épilepsie associées au trouble CDD chez les patients âgés de 2 à 17 ans pharmacorésistants et il a été octroyé une ASMR V dans la prise en charge des crises d'épilepsie pharmacorésistantes associées au trouble du déficit en kinases dépendantes des cyclines 5 chez les patients âgés de 2 à 17 ans.

L'ASMR a été octroyée compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de la ganaxolone par rapport au placebo en traitement adjuvant dans une étude randomisée en double aveugle sur un critère de jugement principal qui était la variation de la fréquence des crises convulsives motrices majeures à court terme, car l'analyse a été faite à 17 semaines, avec une quantité d'effet modeste (avec une différence médiane de -27 % chez des patients qui avaient un nombre médian de 49 à 54 crises par mois à l'inclusion dans un contexte de pharmacorésistance élevée) ;
- du besoin médical important à disposer d'alternatives, en raison d'alternatives limitées dans cette maladie rare ;

mais au regard :

- de l'absence de différence statistiquement significative démontrée par rapport au placebo sur le taux de réponse, critère de jugement secondaire hiérarchisé pertinent ;
- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie, particulièrement impactée dans cette maladie ;
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance de la ganaxolone à long terme, dans le cadre d'une maladie au long cours.

La commission considère donc que ZTALMY en traitement adjuvant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu et lui octroie donc une ASMR V dans la prise en charge des crises d'épilepsie pharmacorésistantes associées aux troubles du déficit en kinases dépendant des cyclines 5 chez les patients âgés de 2 à 17 ans.

Je laisse la main au laboratoire.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est à vous.

M. LABAEYE.- Merci beaucoup. Merci de nous donner l'opportunité de cette audition. Je suis Vincent Labaeye, Directeur d'ORION PHARMA en France. ORION PHARMA est la filiale du premier laboratoire pharmaceutique finlandais. Je vais tout de suite passer la parole au Professeur Bahi-Buisson en vous rappelant que l'Hôpital Necker est le seul centre en France ayant inclus des patients dans l'étude de phase 3 MANGOLD qui constitue ce dossier.

Mme le Pr BAHI-BUISSON.- Je suis Professeur de neurologie pédiatrique qui est ma spécialité. Pour les gens qui ne me connaissent pas, je suis spécialisée dans les maladies neurodéveloppementales et plus précisément dans les encéphalopathies épileptiques et développementales dont le CDKL5 est probablement la première maladie à avoir été connue et décrite.

Pour aller dans le vif du sujet parce que je pense que c'est l'essentiel de la problématique, c'est une maladie rare congénitale, génétique, dont la prévalence estimée est entre 1 à 60 000 et 1 à 40 000 naissances avec une prévalence qui est en train d'augmenter en raison du séquençage de l'exome très précoce dans ces épilepsies qui débutent dans les premiers mois de vie.

C'est une nouvelle entité parce que c'est à la fois une maladie du développement, qui conduit dans la majorité des cas à une situation de polyhandicap, avec des enfants qui sont le plus souvent communicants principalement avec le regard et avec une motricité assez limitée, et à côté de cette maladie développementale, il y a une épilepsie précoce qui est probablement la comorbidité principale de cette maladie.

Cette épilepsie débute vers 3 mois et est caractérisée par des crises polymorphes. On a l'habitude de dire dans le CDKL5, mais également dans les encéphalopathies épileptiques et développementales, qu'il y a des crises motrices majeures qui ont un impact majeur sur la qualité de vie de ces enfants. Ce sont des crises qu'on compte, et puis ce sont des crises qui sont motrices mineures ou des crises qui ne sont pas motrices et qui sont quasiment indénombrables, que l'on n'essaie pas de traiter comme une épilepsie pharmacorésistante. C'est typiquement le cas des spasmes, le cas des myotomies.

En revanche, les crises tonico-cloniques généralisées sont celles qui impactent clairement la qualité de vie de ces patients. En fait, les limites de la prise en charge aujourd'hui, c'est qu'il n'y a pas de consensus pour les traitements. Aucun antiépileptique n'a montré son efficacité dans toutes les études rétrospectives que nous avons pu avoir et surtout, quand il y a le moindre effet, il s'épuise très rapidement.

Dans le cadre du centre maladies rares, j'ai coordonné le PNDS en 2021 et en même temps, il y a eu un consensus international d'experts pour essayer de vraiment se mettre d'accord sur la prise en charge de l'épilepsie qui est la comorbidité principale. On est tous tombé d'accord pour dire qu'il n'y avait aucun traitement supérieur aux autres.

Il y a quelques traitements qui ont montré une efficacité transitoire, mais on ne pouvait clairement pas donner une recommandation de traitement et on a donc conclu dans le PNDS, mais également dans la conférence d'experts, qu'on s'adaptait finalement au type de crise, c'est-à-dire qu'on donnait les médicaments contre les crises toniques et on les changeait régulièrement avec un minimum d'empilement thérapeutique. Il n'y a donc pas de recommandations. C'est là-dessus, dans ce contexte, qu'arrive la ganaxolone.

Ici, c'est simplement pour vous illustrer. C'est une étude rétrospective et d'enquête sur les différents médicaments antiépileptiques tentés dans cette maladie. En gros, on les essaie tous, on essaie de cibler les crises motrices majeures avec des médicaments comme le topiramate ou le valproate, mais vous voyez qu'à 3 mois, ils sont vaguement répondeurs, mais une chose est sûre, c'est que le taux d'efficacité s'épuise très rapidement avec le temps.

On a l'habitude de dire que dès qu'on ajoute un nouveau médicament dans ces encéphalopathies épileptiques développementales et en particulier dans le CDD, en gros, nos chances de succès sont de 5 % d'avoir une réduction de ces crises. Nous sommes donc partis sur cet état de fait, que c'est extrêmement pharmacorésistant sur les crises les plus embêtantes, c'est-à-dire les motrices majeures.

Je laisse la parole à Bénédicte.

Mme le Dr DUCLOS-MORLAES.- L'étude MARIGOLD est une étude pivot de phase 3, multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo en traitement adjuvant au traitement antiépileptique. 101 patients ont été randomisés. Le choix du placebo était justifié en l'absence de médicament ayant une AMM ou étant efficacement recommandé et l'évaluation, comme l'a signalé le Professeur Bahi-Buisson, était principalement centrée sur les crises motrices majeures, conformément aux recommandations en vigueur, parce que ce sont les crises les plus incapacitantes et celles qui peuvent être comptabilisées sans biais dans le cadre d'un essai.

En termes de critères d'inclusion, il s'agissait de patients âgés de 2 à 21 ans, qui étaient lourdement handicapés avec plus de 16 crises motrices majeures par période de 28 jours, qui n'étaient pas contrôlés malgré l'utilisation de 2 ou plusieurs antiépileptiques aux doses thérapeutiques.

Mme le Pr BAHI-BUISSON.- Pardon d'insister, mais, comme vous le voyez, le critère d'inclusion était les crises motrices majeures. Au moment de l'élaboration du protocole, cela

a été un vrai débat. C'est-à-dire que comme ces enfants peuvent faire jusqu'à 50 crises par jour et en particulier 50 spasmes, en gros, toutes les crises motrices que je pourrais appeler « mineures » étaient indénombrables. Dans l'élaboration du protocole, notre but était de cibler sur les crises les plus impactantes et celles que l'on pouvait compter.

Mme le Dr DUCLOS-MORLAES.- Pour revenir aux caractéristiques cliniques, le nombre de crises médian était vraiment très important, de 49 à 50 crises motrices majeures par mois à l'inclusion. La plupart des patients avaient eu un nombre médian de 7 traitements antérieurs pour certains jusqu'à 16, et avaient un nombre médian de 2 traitements concomitants avec un maximum pouvant aller jusqu'à 6 en fonction des patients.

Mme le Pr BAHI-BUISSON.- Ce qui illustre finalement vraiment la prise en charge de ces patients, c'est-à-dire une grande pharmacorésistance, beaucoup d'alternance, mais le moins d'empilement possible qui sont les recommandations que nous donnons aujourd'hui pour ces encéphalopathies épileptiques et développementales.

Mme le Dr DUCLOS-MORLAES.- Le critère principal a été atteint avec une diminution de la fréquence des crises convulsives motrices. Vous le voyez dans l'analyse principale demandée par la FDA et cette réduction est en conformité avec l'analyse post hoc qui a été faite à la demande du CHMP, avec une diminution de 30 %.

Mme le Pr BAHI-BUISSON.- On voit donc clairement que, par rapport au placebo, cette différence est significative et surtout, ce qu'on a pu observer, c'est en termes de qualité de vie, c'est-à-dire sur le rapport des parents. J'ai inclus 5 patients dans cette étude donc j'ai pu les voir en réel et les parents disaient clairement que cette différence avait changé la vie de leur enfant parce que le sommeil post-épileptique était diminué et le reste de la journée était impacté par le fait que ces crises motrices majeures avaient diminué de 30 %.

Mme le Dr DUCLOS-MORLAES.- Le premier critère secondaire hiérarchisé, qui concernait la réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises, n'est pas atteint dans l'analyse principale portant sur la phase de titration et de maintenance, mais si l'on regarde l'analyse faite à la demande du CHMP qui portait uniquement sur la phase de maintenance, le p devient significatif et on obtient cette réduction de 50 %.

Mme le Pr BAHI-BUISSON.- Je me permets d'insister sur la conséquence et l'impact parce qu'il y a effectivement le p, qui statistiquement est intéressant, c'est important et je comprends votre analyse, mais c'est surtout le fait que, quand on diminue ces crises de 30 %, cela change radicalement la vie de ces patients.

Mme le Dr DUCLOS-MORLAES.- Si l'on regarde les données à long terme, on voit que cet effet se maintient. Il se maintient au-delà de 1 an, il se maintient à 2 ans, il se maintient même à 3 ans même s'il y a encore des patients qui n'avaient pas atteint le cut-off au 36^e mois.

Mme le Pr BAHI-BUISSON.- Là aussi, je me permets de vous le rappeler, je vous ai montré une étude qui était basée sur le fait qu'on peut essayer des médicaments et quand ils marchent, le peu de temps qu'ils marchent, c'est 3 à 6 mois. Là, le fait qu'il y ait un maintien à 3 ans — puisque les patients que j'ai suivis ont gardé cette efficacité — on a l'impression que c'est

quelque chose de tout à fait nouveau dans cette maladie et qui apporte quelque chose sur la prise en charge de la comorbidité majeure du CDD.

Mme le Dr DUCLOS-MORLAES.- On voit que cette efficacité se maintient à long terme chez les patients qui sont bons répondeurs, c'est-à-dire ceux qui ont une réduction d'au moins 50 %, et les très bons répondeurs donc ceux qui ont une réduction d'au moins 75 % de la fréquence de ces crises à 3 ans.

Mme le Pr BAHI-BUISSON.- On arrive toujours sur la même conséquence sur la vie de ces patients, évidemment.

M. LABAEYE.- En conclusion, au vu de la présentation qui vous a été faite considérons :

- le besoin médical important non couvert, parce qu'il n'y a pas d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM ou recommandée ;
- la démonstration de la supériorité du produit en traitement adjuvant par rapport au placebo dans une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, de bonne qualité méthodologique dans une maladie qui est ultra-rare ;
- la pertinence clinique de la taille d'effet de la réduction des crises convulsives ;
- les données d'efficacité à long terme, avec un suivi de 24 mois à 43 mois suggérant un maintien du bénéfice clinique observé après 17 semaines de traitement en termes de réduction de la fréquence des crises et en termes de taux de répondeurs à 50 % ;

le laboratoire ORION PHARMA sollicite une ASMR IV chez les patients pharmacorésistant. Je vous remercie de votre attention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci pour le respect parfait du temps. Il y a une question de Michel Clanet.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de votre présentation très intéressante. Dans les épilepsies pharmacorésistantes, on a toujours à un moment donné des personnes qui répondent mieux que d'autres à des antiépileptiques.

La question que je vous pose, c'est de savoir si, dans le contexte de cette encéphalopathie, ce médicament est un antiépileptique de plus puisqu'il agit quand même, semble-t-il, sur le métabolisme du gaba, ou bien s'il a un effet particulier dans cette pathologie. Il en reste quelques-uns dans ce que vous nous présentez à long terme, mais il n'y en a plus beaucoup. Est-ce vraiment quelque chose en plus ou est-ce finalement un antiépileptique comme les autres qui sera aussi essayé dans d'autres pathologies ?

Mme le Pr BAHI-BUISSON.- Je peux répondre de ce que je connais de l'effet et de l'utilisation maintenant 3 ans après. C'est avant tout un antiépileptique, mais — et il y a un papier qui vient juste d'être accepté dans l'European Journal of Paediatric Neurology — on a essayé de regarder l'effet sur le contact, la communication et le comportement de ces patients et on a observé une amélioration également. Tout le challenge était évidemment d'essayer de

dissocier l'effet antiépileptique de l'effet sur le comportement et donc par des jeux statistiques, on a réussi à le démontrer.

Aujourd'hui, nous avons quand même clairement l'impression qu'après les dernières inclusions, on a un effet indépendant de l'antiépileptique dans cette maladie.

En fait, si je peux me permettre, une chose sur laquelle je veux vraiment insister, c'est les crises motrices majeures et mineures. Finalement, il y a eu toute une discussion sur le fait que cela n'améliorait pas les spasmes, les myotomies. Il y avait tout un mélange sur l'ensemble des crises dans les CDD. Or, en fait, ce que l'on attend de ce traitement, c'est d'améliorer les crises motrices. À aucun moment je ne recherche en tant que clinicienne à faire diminuer les spasmes en priorité. Ce n'est pas la question.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci pour ces précisions. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? A priori, pas. Je vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

(M. Vincent Labaeye, Mme le Dr Benedicte Duclos Morlaes et Mme le Pr Nadia Bahi-Buisson quittent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou des commentaires complémentaires ? Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je suis assez impressionné par les commentaires de cette spécialiste et c'est vrai que selon la courbe d'efficacité à moyen terme des autres antiépileptiques qu'elle a montrée, qui est nulle, le fait d'avoir une persistance à 2 ou 3 ans d'une certaine efficacité dans un sous-ensemble de patients me semble assez marquant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis assez d'accord avec toi, Serge. Jean-Christophe ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- En revanche, il y avait une diapositive qui montrait que lorsqu'on comparait une ligne brisée bleue et rouge, entre le placebo et le médicament, il n'y avait pas vraiment de différence, donc de la part de Nadia Bahi-Buisson, on était plutôt sur des affirmations que sur une démonstration. En tout cas, je n'étais pas tellement impressionné par cette diapositive qui, sur le long terme à 3 ans, ne nous montrait pas une différence entre les courbes très significative.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, et inversement, le dernier histogramme sur les deux types de crises était assez parlant aussi. Je suis d'accord, Thierno me dit que ce n'est pas comparatif, et il a raison.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce ne sont pas des types, ce sont des cut-offs de réduction.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est ce que je voulais dire, ce sont des médianes de réduction, donc ce n'est pas évident à interpréter. J'ai du mal à comprendre pourquoi on n'a pas juste le nombre de crises par mois. Ce serait quand même vachement plus facile à interpréter. Là, on a une médiane. Cela veut dire que 50 % des patients ont une réduction d'au moins 30 %. Cela demande une petite gymnastique pour comprendre exactement le message.

J'aurais préféré avoir le nombre de crises, ce qui est peut-être hypervariable d'un patient à un autre, mais qui serait peut-être aussi plus parlant.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pareil pour la description de la population, parce qu'ils donnent une médiane élevée, mais cela veut dire quand même que la moitié en ont moins donc nous n'avons pas l'indicateur de dispersion.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je suis d'accord.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour répondre à Jean-Christophe, j'ai re-regardé ses diapositives et il me semblait que les courbes bleu et rouge, c'était la phase où tout le monde avait été mis au traitement actif.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Écoute, on ne va pas interpréter des courbes, mais voilà, j'ai trouvé qu'il y avait beaucoup d'affirmations et relativement peu de démonstration.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est un peu difficile. Le Bureau était d'avis de ne rien changer. La demande du laboratoire ne porte donc que sur l'ASMR, pas sur le SMR. Nous proposons de rester sur une ASMR V. Je vais vous laisser voter.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Il y a un petit bémol aussi, c'est que l'expert disait dans son rapport que l'efficacité de la ganaxolone était certainement moindre que le cannabidiol. Sur le cannabidiol, il y avait des arguments beaucoup plus significatifs.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faut le pondérer parce que cela avait été rapporté sur une série de 15 ou 17 patients. Elle faisait référence à un petit article, mais là aussi, cela n'a pas été testé de manière pertinente. Je crois que c'est un antiépileptique. Est-ce qu'il marche mieux là-dedans ? Elle nous dit oui, mais sur l'étude elle-même, ce n'est quand même pas si évident que cela. Nous n'avons pas de comparaison.

Elle nous dit que les autres ne marchent pas, mais c'est toujours pareil, dans l'épilepsie pharmacorésistante, on sait bien que de temps en temps il y a de bons répondeurs donc nous n'avons pas d'éléments comparatifs donc c'est compliqué.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je pose une question méthodologique pour être sûr d'avoir bien compris. Ton bras expérimental, c'était le traitement standard plus le placebo ou le traitement standard plus la ganaxolone.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Tu sais, quand tu es pharmacorésistant, tu as des patients qui continuent de prendre le médicament pour lequel il y a une résistance. Quand tu en apportes un nouveau qui a une nouvelle modalité d'action, tu as un effet thérapeutique plus ou moins long. C'est ce qu'elle dit un peu. Chez certains cela dure, chez d'autres cela dure moins et au fur et à mesure du temps, cela disparaît. Là, il faut la croire. Elle a tendance à dire que ce médicament semble apporter un peu plus que tous les autres qu'elle a essayés.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui et non, Michel, parce que j'en reviens au dernier histogramme où elle nous présentait le pourcentage de patients avec une réduction de plus

de 50 % et de plus de 75 % des crises avec un recul qui va jusqu'à 3 ans. Il y a 13 patients à 3 ans, mais à 2 ans, il y en a 50, et on a quand même un taux de réduction qui est de 46 % pour les réductions de plus de 50 % et de 24 % pour les réductions de plus de 75 %.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Tu peux regarder la diapositive 13, et à ce moment-là, on n'a pas envie de dire la même chose. C'est celle qu'évoquait Clara, avec la comparaison du bras de randomisation du nombre de variations médian de crises et en fait, c'est pareil dans les deux bras.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, mais là, c'est en open-label, tout le monde en a l'actif.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je n'en sais rien.

M. le Pr COCHAT, Président.- Franchement, je ne comprends pas la compatibilité entre la diapositive 13 et la diapositive 14, dans ce cas. Je ne vois pas comment on peut avoir la 14 en ayant cette diapositive 13. C'est pour cela que je ne comprends pas cette diapositive 13.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne sait pas trop ce qu'ils ont fait.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je trouve qu'il y a une petite incohérence entre les deux.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est parce que ce n'est pas le même critère. Sur la 13, c'est la médiane de réduction par rapport à la baseline, alors que sur la diapositive 14, pour moi, c'est le nombre de patients qui ont au moins une réduction de 50 %, ce qui veut dire que s'ils avaient 2 crises par mois, ils en ont une et c'est bon, ils ont le critère.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je l'ai bien compris comme cela, mais je trouve que c'est difficilement compatible. Ce ne sont pas du tout les mêmes données, nous sommes d'accord. Je ne sais pas comment expliquer l'une à partir de l'autre.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui est dommage, c'est qu'on n'ait que des pourcentages.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- En fait, ils le détaillent dans la méthodologie. C'est une diapositive plus précoce, la diapositive 8. La phase en double aveugle a duré 12 semaines, et après, tout le monde est switché sur l'actif. C'est pour cela qu'il y a une récupération du bras placebo en termes d'efficacité.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Cela devrait se voir aussi sur la diapositive 14.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, après 17 semaines puis après, 1 an. Oui. Si, cela peut être logique, ils en récupèrent plus après 1 an. À 17 semaines, on a tous ceux qui sont randomisés, et on les perd après 1 an, donc on y gagne dans l'absolu. Je ne sais pas.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- De toute façon, il n'y a pas de précision là-dessus. Vous voyez, tout d'un coup cela dégringole sur une courbe sans que l'on sache pourquoi, parce qu'il ne doit pas y avoir beaucoup de monde. Ce n'est pas très informatif, comme données.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Ce n'est pas très interprétable.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il n'y a pas d'effectif, on ne sait pas si c'est sur 2 enfants ou sur 50.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis assez d'accord.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Ce n'est pas la même chose de diviser par deux le nombre de crises quand on en avait 4 par mois ou quand on en avait 50.

Un chef de projet, pour la HAS.- On rappelle juste que ces données sont issues du suivi exploratoire de l'étude et que le critère de taux de réponse ne ressortait pas dans l'analyse dans l'analyse à 17 semaines non plus.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- À 12 mois le placebo fait mieux que le traitement sur les deux courbes.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Ce n'est pas du placebo, ils sont tous sous actif.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est le groupe placebo, mais ils sont sous actif. Ce n'est pas clair si on regarde la diapositive.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pouvez-vous afficher la diapositive 8 ? On voit très bien la méthodologie.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, il y a une phase double aveugle avec les deux traitements et une phase en ouvert où les patients du groupe placebo se mettent à prendre la ganaxolone.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela semble montrer qu'il y a des répondeurs. Il y a un nombre de répondeurs qui restent, on a même l'impression que cela monte un peu.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela identifie un petit groupe de répondeurs dont le nombre diminue de manière significative. Cela part à partir de 17 semaines. Au moment de la fin du traitement, ils sont tous mis sous le médicament, et il y en a quelques-uns qui continuent de répondre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ce n'est pas négligeable, pour aller dans le sens de Serge.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne sais pas si dans ces patients, il n'y a pas aussi des patients qui répondent pendant 2 ans à un traitement sur les crises motrices, et ensuite, cela s'atténue.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous n'avons pas l'information.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faut la croire si elle nous le dit, mais avons-nous suffisamment d'éléments pour mettre une ASMR IV ? Cela ne me paraît pas très clair.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous passions au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 18 voix pour le maintien et 3 voix contre le maintien.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est donc un maintien.

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