



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 octobre 2024

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

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - FINTEPLA 2,2 mg/mL (fenfluramine (chlorhydrate de)) - (CT-20591)

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription - FINTEPLA 2,2 mg/mL (fenfluramine (chlorhydrate de)) - (CT-21075)

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.

Examen - Extension d'indication - FINTEPLA 2,2 mg/mL (fenfluramine (chlorhydrate de)) - (CT-20591)

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription - FINTEPLA 2,2 mg/mL (fenfluramine (chlorhydrate de)) - (CT-21075)

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons démarrer avec FINTEPLA, qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. On fait entrer les experts.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité, à titre exceptionnel, étant donné leurs compétences particulières et de la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêts, la commission a souhaité auditionner les docteurs Chemaly et Villeneuve.

(Le Docteur Nathalie Villeneuve et le Docteur Nicole Chemaly rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Madame Chemaly, bonjour Madame Villeneuve. Merci de nous avoir rejoints pour l'examen du dossier de FINTEPLA, qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, vous aurez la parole Madame Chemaly et Madame Villeneuve. Puis, nous aurons les rapports de deux experts internes à la commission : le Professeur Chevret pour la méthodologie et le Professeur Daubert pour les aspects cardiaques du sujet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Comme il vous a été précisé, vous allez voir l'extension d'indications et la réévaluation de la spécialité FINTEPLA.

Un rappel du contexte : FINTEPLA a obtenu une AMM en 2020 dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet en association à d'autres médicaments antiépileptiques chez les patients âgés de deux ans et plus. La Commission a rendu un avis en mai 2021 dans cette indication. Trois ans après, il a obtenu une extension d'AMM en janvier 2023, cette fois-ci dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les mêmes patients. Une variation d'AMM a eu lieu en mars 2024 avec l'ajout des événements indésirables de type HTAP et agressivité.

Le 15 mai, vous avez examiné cette extension d'indications sans adopter de l'avis, et vous avez souhaité réévaluer le médicament dans l'entière de son AMM au regard notamment de son profil de tolérance et de la récente variation d'AMM. Aujourd'hui, nous examinons deux motifs d'évaluation : l'extension d'indications dans le syndrome de Lennox-Gastaut et la réévaluation dans le syndrome de Dravet.

La DCI est la fenfluramine, disponible en solution buvable à une dose d'entretien recommandée de 0,7 milligramme par kilo et par jour ou 0,4 milligramme par kilo et par jour en cas

d'administration de stiripentol dans l'indication du Dravet, avec un maximum de 26 milligrammes par jour. Il s'agit d'une demande concernant la ville et l'hôpital.

Pour rappel, cette molécule a été retirée du marché fin des années 90 dans une autre indication de traitement de l'obésité de l'adulte, notamment au regard de signaux d'HTAP et de cardiopathies valvulaires.

Les conditions de prescription de délivrance de ce médicament sont encadrées par un programme d'accès contrôlé. Ce médicament avait fait l'objet d'une ATU de cohorte pendant une courte période, un peu plus de six mois, dans l'indication du syndrome de Dravet uniquement après échec, réponse insuffisante ou intolérance aux autres traitements.

Je vous rappelle l'évaluation dans le syndrome de Dravet en 2021. Vous lui aviez octroyé un SMR important, une ASMR IV comme le cannabidiol, EPIDYOLEX, dans la stratégie thérapeutique, et vous n'aviez pas octroyé d'ISP.

Les revendications du laboratoire sont de maintenir les conclusions dans le syndrome de Dravet et dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Ils souhaitent obtenir un SMR important, une ASMR IV au même titre que le cannabidiol, EPIDYOLEX, dans la stratégie thérapeutique et un intérêt de santé publique.

Je vais d'abord présenter les données des dossiers. Un bref rappel pour la stratégie thérapeutique puisque nos expertes reviendront dessus. Il existe d'autres antiépileptiques de type molécules anciennes avec AMM et/ou étant recommandées dans les deux indications concernées. Comme nous vous l'avons souligné, il y a le cannabidiol, EPIDYOLEX, qui a eu une AMM depuis 2019 dans ces deux indications en association au clobazam. Vous aviez rendu un avis en mai 2020 où je vous ai rappelé les notes : un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie et une place en tant qu'option chez les patients pharmacorésistants.

Dans les deux indications du Dravet et Lennox-Gastaut, les études avaient débuté en 2015 avec le cannabidiol versus 2016 à 2017 pour la fenfluramine, FINTEPLA. Il y avait un développement concomitant entre les deux molécules.

Par souci de praticité, nous allons débiter par la réévaluation dans le syndrome de Dravet dans un premier temps, ce qui vous permettra de fixer ce qui avait été évalué en 2021 et d'avoir notamment les données d'utilisation. Dans un second temps, nous évaluerons l'extension d'indication dans le syndrome de Lennox-Gastaut.

Je vous rappelle les données d'efficacité évaluées en 2021 dans l'indication du syndrome de Dravet. Nous avons deux études cliniques de phase III, de supériorité, randomisées en double aveugle, versus placebo, en traitement adjuvant chez des patients âgés de 2 à 18 ans, atteints du syndrome de Dravet insuffisamment contrôlés. Ils étaient insuffisamment contrôlés par au moins un antiépileptique en cours, dont le stiripentol pour une étude et sans spécificité pour l'autre étude.

Commission de Transparence

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription -
FINTEPLA 2,2 mg/mL (fenfluramine (chlorhydrate de)) - (CT-21075)

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription -
FINTEPLA 2,2 mg/mL (fenfluramine (chlorhydrate de)) - (CT-21075)

Les effectifs étaient de 87 et 119 patients respectivement pour chacune des études, avec deux groupes pour la première : fenfluramine 0,4 milligramme par kilo et par jour, qui est la dose d'entretien recommandée avec le stiripentol, et pour la deuxième étude, trois groupes : fenfluramine 0,7 milligramme par kilo et par jour, qui est la dose d'entretien recommandée, une dose plus faible, 0,2 milligramme par kilo et par jour et le placebo.

Dans les caractéristiques à l'inclusion, on note que l'âge médian était de huit à neuf ans selon les études et la très grande majorité des patients était âgée de moins de 18 ans, dont 72 à 77 % d'au moins six ans.

Concernant les traitements antérieurs reçus, la totalité avait reçu au moins un traitement antérieur, sans précision du nombre médian de traitements reçus, et 80 à 100 % des patients avaient au moins deux traitements antiépileptiques concomitants.

Si on s'intéresse au nombre moyen de crises convulsives par 28 jours qui était mesuré à l'inclusion pendant une période de six semaines d'inclusion, dans l'étude STUDY 2, on remarque que le nombre moyen de crises était plus élevé dans le groupe fenfluramine versus placebo, 28 versus 22 crises. Dans l'étude STUDY 1, on observe un nombre également différent, cette fois-ci plus faible numériquement, dans le groupe fenfluramine 0,7 milligramme par kilo et par jour versus le placebo.

L'évaluation du critère de jugement principal a été réalisée entre 14 et 15 semaines selon l'étude. Il s'agissait de la variation de la fréquence moyenne des crises convulsives à l'issue du traitement par rapport à l'inclusion. Dans la première étude, il y avait une différence moyenne de 54 % versus placebo, et dans la seconde étude, à la dose d'entretien recommandée de 0,7 milligramme par kilo et par jour, une différence moyenne de 62,3 %.

Le plan d'analyse statistique prévoyait ensuite des critères secondaires hiérarchisés, notamment le taux de répondeurs à 50 %, dont la significativité a été établie dans les deux études. Les résultats vous sont rappelés en termes de taux de réponse. Il y avait également la durée du plus long intervalle libre de crises, où là aussi, la supériorité de la fenfluramine a été démontrée versus placebo. Les résultats sont détaillés, on pourra revenir dessus si besoin.

Les nouvelles données déposées aujourd'hui pour cette indication concernent le syndrome du Dravet avec une étude phase III, STUDY 3, étude similaire en méthodologie et objectifs à celle de l'étude STUDY 1, déjà évaluée. Le laboratoire a fourni d'autres données non retenues étant donné différentes limites : une étude rétrospective multicentrique française portant sur un effectif, une durée et un suivi limité de patients : 42 patients avec seulement 54 % de suivis à 12 mois et 4,8 % à 18 mois durant une période sélectionnée.

On dispose également de données issues de publications sur des accès précoces ou accès compassionnels en Europe correspondant à des études non comparatives prospectives, rétrospectives ou post hoc, allant de 52 à 149 patients, avec un suivi médian jusqu'à 11,3 mois

ainsi qu'une étude rétrospective monocentrique espagnole. On disposait d'analyses post hoc exploratoires de l'étude de suivi de tolérance et des études cliniques randomisées précitées qui évaluaient spécifiquement les fonctions exécutives chez les enfants et jeunes adultes et enfants préscolaires. Enfin, il y avait des études d'évaluation de la qualité de vie non comparatives uniquement descriptives et sans hypothèses statistiques déterminées a priori.

Au total, nous disposons de cette étude STUDY 3 qui a inclus de 143 patients. La méthodologie, je vous l'ai dit, était la même que STUDY 1. Les caractéristiques des patients étaient similaires également à STUDY 1 en termes d'âge médian, de traitements antérieurs et concomitants. Et si on regarde le nombre moyen de crises, là, on avait une différence marquée entre le groupe fenfluramine 0,7 milligramme par kilo et par jour, 96 crises, le groupe fenfluramine 0,2 milligramme par kilo et par jour, 68 crises, et le groupe placebo, 25 crises. Les valeurs médianes ont été également présentées dans le document préparatoire.

L'évaluation du critère de jugement principal était à 14 semaines. On avait une différence moyenne qui a été, là aussi, statistiquement significative, de l'ordre de 64,8 % pour cette étude à la dose d'entretien versus placebo. Et là, encore une fois, la supériorité a été démontrée sur les critères de jugement secondaires de taux de réponse et de durée d'intervalle libre de crises le plus long.

Concernant les données de tolérance qui avaient été examinées en 2021 au cours des deux études précitées, en termes de pourcentage d'événements indésirables, on était de l'ordre de 96 % dans les groupes fenfluramine toutes doses confondues versus 81 % dans le groupe placebo. Les principaux événements indésirables étaient : la diminution de l'appétit, rhinopharyngite, l'échocardiogramme anormal, limité à des traces ou régurgitations physiologiques, léthargie, convulsions et somnolence. En termes d'événements indésirables graves, on était sur des pourcentages similaires entre les deux groupes, 12 % versus 13 %. Ils vous ont été rapportés avec principalement des états de mal épileptique, crises convulsives, léthargie et crises tonico-cloniques généralisées. Concernant les arrêts de traitement pour événements indésirables, dans l'étude STUDY 1, on était sur un pourcentage de 12 % dans le groupe fenfluramine 0,7 milligramme par kilo et par jour, dont deux événements indésirables de type somnolence, versus aucun patient dans les autres groupes, dont le placebo. Dans l'étude STUDY 2, les effectifs étaient faibles, de l'ordre de 4,7 % versus 2,3 %.

En 2021, on disposait également d'une analyse intermédiaire d'une étude de phase III de suivi en ouvert qui avait un objectif d'évaluer la tolérance jusqu'à trois ans de la fenfluramine comme traitement adjuvant chez les enfants et jeunes adultes atteints du syndrome de Dravet et qui a notamment inclus les patients des deux études précitées. L'analyse intermédiaire était à l'issue d'une durée médiane de suivi de 631 jours, ce qui correspond à peu près à 1,7 an.

On avait noté 31 % d'arrêt d'études, donc 15 % par manque d'efficacité, 8 % de patients ayant été inclus dans une autre étude d'extension et 4 % pour décision du patient. Ce que l'on voit, c'est que les événements indésirables étaient similaires à ceux ayant été rapportés dans les études

cliniques randomisées. Les événements indésirables graves étaient de l'ordre de 24 %, principalement : convulsions, états de mal épileptique et pneumonie, et il y a eu trois décès de type SUDEP considérés non liés au traitement.

Les nouvelles données de tolérance aujourd'hui viennent de cette nouvelle étude STUDY 3. Les événements indésirables sont rapportés en quantité à peu près similaire dans chacun des deux bras par rapport aux études précitées. On note que les événements indésirables étaient similaires, avec cependant une diminution de la glycémie plus fréquemment rapportée et des tremblements. Les événements indésirables graves concernaient 6,3 % à 6,5 % dans les groupes fenfluramine versus 4,2 % dans le groupe placebo. Un événement indésirable d'augmentation des enzymes hépatiques dans le groupe fenfluramine 0,7 milligramme par kilo et par jour a été considéré comme lié au traitement. Les arrêts d'études étaient de l'ordre de faible pourcentage : 4,2 % versus 2,1 % dans le groupe placebo. Un décès SUDEP a également été rapporté dans le groupe placebo.

L'analyse finale de l'étude de suivi de tolérance à long terme est disponible aujourd'hui, après un suivi médian de 804 jours, soit 2,2 ans. On note 87 % d'arrêts, majoritairement liés à l'inclusion des patients dans une autre étude d'extension, 60 % des cas. On retrouve à nouveau les motifs d'arrêts rapportés. Les événements indésirables étaient similaires aux études précédentes et le taux d'événements indésirables graves était de 26 %.

Concernant les données de tolérance relatives à la pharmacovigilance, le PGR a évolué entre 2021 et 2024, avec l'identification d'un nouveau risque important : l'hypertension artérielle pulmonaire. Les risques importants potentiels restent la valvulopathie cardiaque, les idées et comportements suicidaires, et le retard de croissance. L'agressivité a été ajoutée au RCP comme événement indésirable et des variations d'AMM sont en cours.

Une enquête nationale de pharmacovigilance a été mise en place, dont les premiers résultats ont été présentés en décembre 2023. De nouveaux signaux ont été identifiés pour les effets psychiatriques : agressivité, trouble du comportement, irritabilité, et un possible risque de péricardite, d'où le souhait de poursuite de l'enquête.

Un second rapport est en cours d'étude pour la période de juillet 2023 à mai 2024, dont l'ANSM pourra nous mentionner les conclusions.

Un registre français des échographies cardiaques a été mis en place pour ce produit dans le cadre de son encadrement.

Concernant les nouvelles données d'utilisation dans le syndrome de Dravet, pour lequel on dispose d'un plus fort recul. Il y a des données issues de l'ATU de cohorte, portant sur une période du 8 février au 22 juin 2021. 36 patients ont été inclus dans 15 centres, avec 33 fiches d'initiation de traitement, 18 fiches de suivi à un mois et 8 fiches de suivi à trois mois. La CNAM a réalisé une étude à partir du SNDS, dont les résultats seront présentés ultérieurement.

Commission de Transparence

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription -
FINTEPLA 2,2 mg/mL (fenfluramine (chlorhydrate de)) - (CT-21075)

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription -
FINTEPLA 2,2 mg/mL (fenfluramine (chlorhydrate de)) - (CT-21075)

En conclusion, les points de discussion établis pour le syndrome de Dravet, qui sont similaires pour le syndrome de Lennox-Gastaut sont les suivants. On est dans le cadre d'études réalisées versus placebo, mais dans un contexte de pharmacorésistance aux autres traitements antiépileptiques, sans précision sur le nombre de traitements antérieurs reçus pour le Dravet. On n'a pas de comparaison de la fenfluramine en association d'antiépileptiques réalisée versus une autre association d'antiépileptiques disponible. Les données d'efficacité versus placebo sont limitées à court terme, 14 ou 15 semaines, ne permettant notamment pas d'évaluer l'impact du traitement sur la détérioration neurocognitive et le développement psychomoteur. Les données chez adultes sont limitées, avec la quasi-totalité des patients des études ayant été âgés de moins de 18 ans. On ne dispose pas de données robustes de qualité de vie, puisqu'elle était évaluée en tant que critères de jugement secondaire exploratoires. Enfin, il y a une persistance d'incertitudes sur la tolérance à long terme dans un contexte où le suivi de pharmacovigilance à identifier le lien entre la fenfluramine et la HTAP suite à un cas post-commercialisation chez un enfant atteint du syndrome du Dravet et l'ajout de l'évènement indésirable de type agressivité.

Je vais laisser la parole à nos experts cliniciens.

M. le Pr COCHAT, Président.- En amont, je voulais juste préciser aux experts que je devrais m'absenter un peu avant 15 heures, j'en suis désolé. C'est Michel Clanet qui prendra le relais. D'autre part, j'ai oublié de préciser qu'on demandera à l'ANSM d'intervenir après vos différentes présentations.

Je passe la parole au docteur Chemaly.

M^{me} CHEMALY.- Je vais récapituler rapidement, mais le docteur Villeneuve le fera également. Un petit rappel sur cette maladie, le syndrome de Dravet est une encéphalopathie épileptique et développementale, d'origine génétique dans plus de 85-90 % des patients. Elle est caractérisée par une épilepsie pharmacorésistante qui évolue dès les premiers mois de vie, et d'un état de mal fébrile prolongé, puis surviennent des crises non fébriles qui peuvent avec l'âge se regrouper en orages de crises. Ces crises peuvent être complexes à prendre en charge, presque autant que les états de mal, et peuvent durer de plusieurs heures à plusieurs jours.

En parallèle, l'atteinte développementale se précise dès l'âge de deux ans et peut aller jusqu'à une déficience intellectuelle modérée à sévère. Les patients présentent des handicaps, parfois moteurs, une dépendance pour les activités quotidiennes, et une relation qui peut être inadaptée. On observe également l'apparition progressive de troubles de la marche, et avec l'âge adulte, des troubles psychiatriques plus importants et des troubles du comportement.

L'affection est chronique et incurable avec un pronostic vital parfois engagé. Chez certains patients, il peut y avoir des états de mal fébriles, des encéphalites très sévères avec des séquelles majeures. On constate également un risque accru de SUDEP chez les patients avec le syndrome de Dravet par rapport aux patients épileptiques en général.

Concernant les stratégies thérapeutiques proposées dans la littérature, en première intention, selon la recommandation de 2022, l'algorithme proposait le valproate de sodium. Suivant les recommandations de ce papier de consensus, en deuxième intention, on retrouve le stiripentol, le clobazam ou la fenfluramine. En troisième intention, on a le cannabidiol.

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les seules molécules ayant fait l'objet d'essais cliniques, randomisés en double aveugle, versus placebo dans cette population : le stiripentol, le cannabidiol et récemment le soticlestat. On retrouve un travail de comparaison des résultats dans une méta-analyse qui compare la fenfluramine avec ces trois molécules.

Étant donné la pharmacorésistance constamment retrouvée chez les patients atteints du syndrome de Dravet, le besoin médical reste partiellement couvert chez cette population, nécessitant de nouvelles molécules. Des thérapies géniques sont actuellement en cours de développement pour ces patients.

J'ai repris les différentes études soumises dans le dossier du laboratoire. Elles sont représentatives de la population étudiée et correspondent aux patients que nous rencontrons dans notre pratique quotidienne. Pour le comparateur, il n'y a pas de comparaison directe entre la fenfluramine et les autres antiépileptiques, puisque le comparateur est le placebo pour les essais cliniques. Il n'y a pas non plus de comparaison directe entre la fenfluramine et le cannabidiol, mais on retrouve une efficacité dans les études de méta-analyse qui est soit similaire, soit supérieure, si on prend le cannabidiol comme comparateur de la fenfluramine, que ce soit aux deux dosages proposés du cannabidiol de 10 milligrammes par kilo ou 20 milligrammes par kilo et par jour.

Le choix du comparateur est pertinent et correspond à ce qui est pratiqué dans les essais cliniques, même s'il n'y a pas eu de comparaison directe. Il faut noter que les patients, même si les traitements antiépileptiques n'ont pas été précisés, recevaient dans la très grande majorité des cas le valproate de sodium, qui est le traitement de référence.

Le critère clinique était toujours les crises généralisées tonico-cloniques qui sont des crises comptables, et c'est à mon sens un critère pertinent cliniquement et qui est aussi celui que l'on juge en pratique clinique pour évaluer l'efficacité des traitements que nous essayons chez ces patients.

La réduction de fréquence médiane qui a été évoquée dans les essais cliniques est vraiment significativement pertinente et se retrouve en pratique clinique, avec un recul maintenant en pratique clinique chez certains patients qui va jusqu'à six ans, voire sept ans pour les patients qui ont été inclus au tout début dans les essais et qu'on continue à suivre aujourd'hui. L'effet est maintenu pour les patients qui continuent à prendre le traitement.

Un autre critère qui me paraît très important est le nombre de jours libres de crises, qui était de 30 jours dans les études. Cela me paraît avoir un effet significatif.

Concernant les effets secondaires en termes de tolérance, en pratique clinique, on retrouve effectivement la baisse de l'appétit avec une nécessité de vigilance particulière sur la croissance staturo-pondérale de ces patients. Il faut savoir que ce sont des patients qui ont déjà des problématiques alimentaires, il est bien sûr nécessaire de prendre en compte ce critère avant de proposer ce traitement, ou de surveiller vraiment de manière rapprochée cet élément.

Les effets secondaires cardiaques restent potentiels en pratique clinique pour les patients qui font l'objet d'un suivi cardiaque systématique. Ce suivi n'est pas contraignant actuellement, avec une facilité d'accès à l'échographie cardiaque, du moins dans notre bassin de population.

Concernant les impacts sur la morbi-mortalité, une étude a tout de même montré une diminution du taux de SUDEP dans la population traitée. Je reviendrai sur l'étude mentionnée par rapport aux analyses post hoc dans les essais cliniques pour l'amélioration des fonctions exécutives, qui est observée, je le précise bien, chez des patients répondeurs, qui est un sous-groupe des patients traités. Mais cela semble être un élément important dans les pathologies développementales sévères, donc à suivre. Bien sûr, il faudra plus de temps de traitement et plus de recul pour pouvoir évaluer cet effet. C'est un point qui a été soulevé sur l'absence de données par rapport au recul sur l'effet développemental. Il va falloir effectivement plus de temps pour pouvoir évaluer cet effet chez les patients les plus jeunes actuellement traités.

Chez les patients répondeurs, on s'attend à un moindre recours à l'hospitalisation d'urgence quand il n'y a plus de crise, et on le constate. On observe également un moindre recours aux traitements d'urgence, ce qui est nettement important. À terme, on note une simplification du traitement pour certains patients lorsqu'ils restent répondeurs et stables. L'impact est donc positif en termes de prise en charge.

Il n'y a pas de changement en termes de filière de soins ou de prise en charge. Ces patients requièrent toujours un suivi médical spécialisé en centre de référence en général. Cependant, chez les patients répondeurs, la qualité de vie est rapportée comme améliorée dans le dossier, ce qui se vérifie en pratique quotidienne. Quand il y a moins de crises, il y a forcément une amélioration, on reste sur un bénéfice positif dans ce cadre pour ces patients.

Dans la stratégie thérapeutique actuelle, on est sur un traitement en deuxième intention, dans les crises épileptiques sévères. Cela rend compte du bénéfice clinique constaté, basé à la fois sur les études en vie réelle et les études cliniques initiales. Il y a plus de recul actuellement, le profil de tolérance correspond à ce qui est attendu, avec bien sûr les points de vigilance qui ont été signalés et qui doivent être maintenus tout le temps du suivi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Je propose qu'on écoute d'emblée les deux expertes, car beaucoup d'éléments de la discussion seront communs, je pense. Je vous passe la parole, Madame Villeneuve.

M^{me} VILLENEUVE.- Je ne vais pas revenir sur ce qu'a dit Nicole Chemaly concernant la pathologie. J'ajouterai que rares sont les enfants qui ont une efficience intellectuelle permettant d'avoir des acquis académiques. Les troubles neuromoteurs y sont présents, que ce soit la marche ou également les troubles de sélectivité alimentaire, les troubles du sommeil. La gravité de la maladie est liée à la grande fréquence des crises chez ces patients, en tout cas jusqu'à une époque récente.

Concernant la stratégie thérapeutique, je ne reviens pas dessus, si ce n'est que depuis les essais et les nouvelles molécules à notre disposition, nous avons probablement modifié nos objectifs thérapeutiques. Avant, c'était une réduction de la fréquence des crises, mais on savait que c'étaient des enfants qui persistaient avec des crises au moins plurimensuelles, une fois par semaine ou plus. C'étaient des patients qui avaient énormément de crises et qu'on voyait très quotidiennement avec toujours le même type de fréquence de crises.

C'est vraiment depuis les deux nouvelles molécules qu'on a pu utiliser post-essai qu'on a connu pour ces patients une réduction vraiment majeure de la fréquence des crises et des espaces temps et des périodes de liberté de crises qu'on n'avait pas connus jusqu'à maintenant, pour un nombre aussi important de patients. Pour ces patients, on a pu avoir des périodes de plusieurs mois avec des contrôles complets des crises.

Il est clair que la modification de la stratégie des polythérapies est en train de se modifier avec les nouvelles molécules, dont la fenfluramine, avec comme limite un début de traitement à l'âge de deux ans. Cette stratégie thérapeutique a tout de même eu un impact majeur sur les familles et les enfants en termes d'amélioration de la qualité de vie, pas forcément repérée sur des études, mais pour les médecins qui suivent ces patients, une amélioration certaine en termes de possibilités de vie courante.

En effet, il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent pour le cas de la fenfluramine, puisqu'il n'y a pas de comparaison avec d'autres antiépileptiques, mais il est absolument nécessaire d'obtenir des molécules pour traiter ces patients, dont la pharmacorésistance des crises est vraiment le problème majeur. Puisque pour améliorer la qualité de vie des patients, cela passe par le contrôle des crises.

Concernant les points critiques qui sont disponibles, les études représentent la population des patients Dravet, si ce n'est qu'elles représentaient un certain groupe de patients. Ce sont des patients Dravet, mais qui avaient dans les critères de sélection au minimum quatre crises généralisées diurnes par mois. Il fallait que ce soit des crises qui soient comptables, ils excluent les patients qui ont des crises nocturnes et qui peuvent avoir des crises moins fréquentes en termes de crises généralisées diurnes, c'est-à-dire pas quatre crises par mois, mais avoir plus de crises nocturnes ou avoir des myoclonies. Ces patients ne sont pas rapportés dans les études, donc l'efficacité n'est pas connue actuellement pour ces patients à travers les études, mais ce sont des patients qui existent pour lesquels ce traitement est proposé.

Le comparateur est logique dans toutes les études, puisque ce sont des études contre placebo, mais bien sûr, on n'a pas de comparaison avec d'autres médicaments anti-crise, et en particulier le cannabidiol, dont on sait qu'il a une efficacité.

Le critère de réduction de la fréquence des crises généralisées est un critère pertinent. C'est celui qu'on utilise en clinique pour voir l'amélioration des patients, puisque ce sont les crises les plus invalidantes puisqu'elles entraînent des chutes.

L'efficacité a déjà été rapportée. La tolérance, on l'a sur une durée assez faible pour la majorité des études, peu de patients ont un suivi supérieur à trois ans pour ce qui est du suivi cardiologique, de croissance et de comportement.

C'est un traitement qui aura un impact sur la morbi-mortalité par réduction de la fréquence des crises et par réduction des SUDEP déjà rapportées et pour lesquelles on aura plus d'informations au fil du temps.

Sur l'organisation des soins, on le voit déjà, il y a bien moins de recours au service d'urgence et moins d'hospitalisation.

Pour la simplification du traitement, cela peut rester compliqué parce qu'on a tout de même besoin de polythérapie, mais on arrive pour certains patients à le faire.

L'impact sur la qualité de vie existe. En tant que médecin qui suit des patients de ce type, il y a un réel bénéfice aux patients pour profiter plus facilement des prises en charge, avoir un meilleur temps de socialisation et de scolarisation de meilleure qualité, une possibilité de partager beaucoup plus d'activités parce que pas impactés par des crises qui surviennent toujours au moment où on fait quelque chose. Cela facilite aussi la prise en charge dans les lieux externes, pour l'école, pour les institutions, pour les éducateurs et autres thérapeutes qui vont s'occuper de ces enfants.

La place du médicament est donc importante dans la stratégie thérapeutique pour cette population de patients. Les recommandations particulières sont bien sûr le suivi, probablement par un médecin qui connaît bien ces enfants, mais c'est déjà le cas, avec une indication et une adaptation du traitement en termes de doses, en termes de co-médications, un suivi cardiologique qui soit réalisable, mais ce n'est pas un problème pour nous dans nos centres d'obtenir aux bonnes dates et des examens de qualité de suivi de la croissance et de suivi neurocognitif à plus long terme, psychiatrique et également neuromoteur, puisqu'on a vu tout de même ces enfants aussi s'améliorer sur le plan de la motricité globale en faisant moins de crises.

Je vous remercie. Je ne voulais pas rajouter des choses redondantes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup. Peut-être Jean-Claude.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- La cheffe de projet m'a demandé de refaire le point, puisqu'on l'avait déjà fait partiellement il y a six mois, sur la toxicité cardiovasculaire potentielle de FINTEPLA.

Ce schéma rappelle que la dl-fenfluramine, le FINTEPLA, appartient à la famille des fenfluramines et apparentées, dont la tristement célèbre benfluorex, le MEDIATOR, famille de médicaments qui ont été rendues responsables chez l'adulte de graves complications cardiovasculaires, en particulier d'HTAP et plus fréquemment de valvulopathies restrictives, fuyantes, essentiellement dans le cœur gauche. Tous ces produits ont en commun d'être métabolisés en norfenfluramine, qui est un puissant activateur des récepteurs 5HT2B à la sérotonine et, de ce fait, un puissant agent vasoconstricteur et fibrosant.

Avant l'utilisation de dl-fenfluramine dans l'épilepsie, ces produits n'avaient pas d'AMM chez l'enfant et donc n'étaient théoriquement pas prescrits. En fait, des cas de valvulopathie ont été rapportés dès la fin des années 90 avec dl-fenfluramine chez deux seuls adultes qui avaient débuté un traitement pour obésité hors AMM dans l'adolescence.

Dans les indications qui nous concernent aujourd'hui, Dravet et Lennox-Gastaut, le laboratoire fait ressortir que les doses totales de dl-fenfluramine utilisées chez l'enfant sont plus faibles que celles qui avaient été utilisées chez l'adulte dans l'obésité. Rapportée au poids corporel, la dose recommandée chez l'enfant en entretien est assez proche de celle qui avait été rapportée chez les adultes obèses ayant développé une valvulopathie.

Il faut rappeler le délai moyen très long chez l'adulte entre le début du traitement et l'identification d'une complication cardiovasculaire. Dans le registre qui fait référence en France pour le MEDIATOR, le registre de l'ONIAM, le délai moyen était de 71 mois. Cela souligne la valeur très relative des données de *safety* issues des essais cliniques randomisés avec une durée de suivi moyenne de 12 mois en double aveugle et, à l'inverse, l'intérêt critique des données de pharmacovigilance post-inscription.

En pratique, que sait-on de FINTEPLA dans les indications Dravet et Lennox-Gastaut ? Les données de *safety* des essais cliniques sont plutôt rassurantes, en soulignant toutefois les limites méthodologiques importantes du suivi échocardiographique. Il n'y avait pas d'examen de référence à l'inclusion, si bien qu'on ignore si les anomalies observées en cours d'essai préexistaient ou non à l'introduction du traitement. Par ailleurs, l'examen le plus souvent unique était réalisé à des dates très variables selon les patients, soit pendant la période de double aveugle, soit pendant la phase d'extension.

Dans ces limites, un taux plus élevé de fuite mitrale ou aortique a été observé dans les bras FINTEPLA, quelle que soit l'indication, mais il s'agissait pour la plupart de fuites mitrales minimales qui n'ont pas en soi de valeur pathologique. Certaines séries en population retrouvent des prévalences jusqu'à 90 % dans une population adulte normale.

En revanche, les fuites aortiques dites physiologiques sont beaucoup plus rares, moins de 10 % dans la population adulte normale, et l'incidence relativement élevée dans les études de Dravet et Lennox-Gastaut peut éventuellement interroger. Dans les essais contrôlés, il n'y avait pas été détecté de cas d'HTAP.

Que dispose-t-on en termes de pharmacovigilance ? L'ANSM nous donnera probablement les premières informations sur le registre échocardiographique français qui a été mis en place en 2022. Actuellement, les données les plus utilisables sont celles du PRAC. Dans le dernier rapport d'août 2024, 26 cas d'anomalies valvulaires ont été déclarés, dont 17 fuites aortiques ou mitrales de grade 1 ou 2, et 9 cas d'épaississements valvulaires isolés sans fuite. Parmi ces 26 cas, 3 ont été adjudiqués comme possiblement en rapport avec l'exposition à FINTEPLA, aucun comme probablement en rapport. Les patients avaient entre 6 et 26 ans et la durée d'exposition allait jusqu'à 6 ans. Sur la base de ces données, le PRAC considère qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de *safety signal* et maintient la mention de risques importants potentiels.

En ce qui concerne l'HTAP, 16 cas possibles ont été déclarés, dont deux ont été adjudiqués comme possiblement en rapport et un comme probablement en rapport avec l'exposition à FINTEPLA. Il s'agissait d'un jeune enfant américain, âgé de 4 ans, traité depuis 22 mois pour un Dravet à des doses plutôt faibles, 0,12 milligramme par kilo. Fait intéressant, l'évolution a été régressive après arrêt du traitement. Bien qu'actuellement unique, cette observation illustre la possibilité de toxicité cardiovasculaire de la dl-fenfluramine chez l'enfant aux doses recommandées dans l'indication clinique et suggère une possible réversibilité en cas de diagnostic et d'arrêt précoce.

Les conclusions qu'on peut tirer aujourd'hui c'est que le risque d'HTAP est démontré, il apparaît actuellement faible. Le risque de valvulopathie demeure putatif, mais le délai de suivi reste très insuffisant pour conclure. Si le bénéfice clinique attendu est significatif, il apparaît raisonnable de donner un avis favorable au maintien de remboursement, mais il nous semble, sur le plan cardiovasculaire, que la vigilance doit être maintenue, en particulier un suivi échocardiographique systématique, tel que recommandé dans les RCP, afin de détecter précocement d'éventuelles anomalies et discuter l'opportunité d'un arrêt de traitement.

La situation a relativement peu évolué depuis la précédente évaluation du produit il y a six mois. Il existe tout de même des données plus solides aujourd'hui en ce qui concerne le risque d'HTAP.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien merci Jean-Claude. On avait une intervention que je n'ai pas annoncée, et je vous prie de m'excuser, de Géric, pour la CNAM, sur des données de SNDS. Y a-t-il aussi quelqu'un de l'ANSM qui pourra intervenir après ? Très bien. Géric et ensuite l'ANSM.

M. MAURA, CNAM. - Je vais aller directement aux résultats, étant donné le temps imparti. Nous présentons aujourd'hui des données d'utilisation en vie réelle, et non des données de bénéfices-risques. L'objectif de l'étude était de quantifier la population traitée et de fournir quelques caractéristiques à partir des données disponibles dans les bases.

Le FINTEPLA est un produit qui apparaît dans nos bases à partir de septembre 2023, date à laquelle il peut être presque prescrit et remboursé. Le suivi s'arrête en août 2024, correspondant aux dernières données disponibles au moment de cette étude.

Concernant la population traitée, le graphique en haut à gauche montre le nombre de patients traités avec au moins une délivrance par mois, et en dessous le nombre de patients initiés, c'est-à-dire débutant un traitement. La définition c'était six mois sans traitement préalable, ce qui est respecté par défaut. Au total, sur la période d'étude, 194 patients ont débuté un traitement. La partie basse du graphique montre les différents dosages délivrés pour les patients prévalents, correspondant au format de 120 millilitres le plus représenté.

Pour l'ensemble des patients initiés, les indicateurs sociodémographiques révèlent un âge moyen de 11 ans, le plus jeune patient ayant 1 an et le plus âgé 51 ans. Les effectifs des patients entre 2,6 et 11 ans sont de 5, et la majorité des patients se situe entre 3 et 11 ans. La majorité des patients traités était des femmes, 52,6 % et 18 % bénéficiaient de la Complémentaire Santé Solidaire.

Concernant les prescripteurs, sur 1 464 délivrances enregistrées sur cette période, la plupart étaient effectuées par des prescripteurs hospitaliers, conformément à la prescription hospitalière stricte de ce produit. Parmi les prescripteurs libéraux, 25 % étaient des médecins généralistes, représentant 1,5 % du total des délivrances.

Si on essaye d'approcher les arrêts comme on le fait habituellement sur base de données, c'est-à-dire en partant de l'hypothèse qu'une délivrance couvre 30 jours et en faisant varier le gap ou la fenêtre possible pour déterminer cet arrêt, de 30 jours dans la définition 1, de 60 jours dans la définition 2, ce qui signifie que dans le cadre de la définition 1, un patient a été considéré en arrêt s'il y avait au moins 60 jours et pour la définition 2, 90 jours sans aucune délivrance. On voit qu'on a 44 % d'arrêts dans le cadre de la définition 1 qui correspond probablement à des arrêts qui sont dus à des pauses ou plus probablement à du stockage lié à des dispensations avec des conditionnements qui permettent de couvrir plus dans le mois. Au niveau de la définition 2, on est à une valeur de 17 % qui est, pour une définition la plus souvent utilisée, valable pour estimer les arrêts prolongés du traitement.

Sachant que là, on avait des patients avec des durées de suivi très différentes, et que je me suis restreint à ceux pour lesquels on avait au moins 90 jours de suivi pour que tout le monde ait un minimum de 90 jours et qu'on puisse observer leurs arrêts. Aucun décès n'a été observé au cours de l'année de suivi, ce qui permet d'interpréter ces données.

Si on regarde le nombre moyen de traitements délivrés dans les dix années d'historique, c'est-à-dire les dix ans précédents l'initiation du traitement pour l'ensemble des patients, on avait 6,3 antiépileptiques. Si on les décrit en fonction de leur nature, qu'elles soient en fonction des CCP de Dravet, Lennox-Gastaut ou d'autres antiépileptiques peuvent d'ailleurs être contre-indiqués dans l'un des deux, on avait en majorité des antiépileptiques qui faisaient partie du Dravet ou

d'autres antiépileptiques. A droite, sur l'histogramme vertical, vous voyez la nature de ces antiépileptiques délivrés. Cela correspond à l'ensemble des antiépileptiques possibles, avec en majorité de l'acide valproïque et les autres CCP que j'ai mis ici en vert. Vous noterez l'importance qu'a le BUCCOLAM et le midazolam. Là, c'est uniquement les CP du BUCCOLAM chez ces patients.

Lorsqu'on regarde au cours du suivi et plus précisément au cours du traitement, c'est-à-dire toujours les patients pour lesquels on a calculé les arrêts. On regarde chez les patients traités les co-délivrances au FINTEPLA, on est maintenant à 3,2 en moyenne, c'est-à-dire avec une médiane de trois antiépileptiques délivrés, majoritairement des Dravet. La distribution montre à droite un peu moins de diversité avec une concentration sur le CCCP de Dravet, la place du midazolam.

Au niveau des comorbidités, si on regarde les patients ALD, ils étaient à 12,8 % avec une ALD en cours, majoritairement pour épilepsie, on en retrouvait d'autres. Là, c'est ALD liste, hors liste, polyopathologies, avec d'autres motifs, toujours codés en CIN10, tels que l'autisme ou le retard mental. Si je regarde les données d'hospitalisation MCO, c'est important de le dire, c'est uniquement MCO sur les patients pour lesquels j'avais les données du PMSI, donc infra-annuel jusqu'à mars 2024. Et quand on cherche les diagnostics d'épilepsie, si on considère toutes les positions, on a 83 % des patients qui sont OP, dans les quatre années d'historique regardée avec une hospitalisation qui devient 62 % pour les patients qui avaient une hospitalisation avec un DP en G40, G41.

Vous noterez qu'au sein des G40, G41, si on regarde les positions 4 et 10, c'était essentiellement des codes en G404 et G409. J'ai quand même regardé les autres diagnostics de comorbidité, en particulier suggérés par les ALD. Vous voyez que 32 % des patients avaient eu au moins une hospitalisation pour troubles mentaux et du comportement dans les quatre ans, 22 % pour retard mental et on retrouve 5,8 % des patients qui étaient hospitalisés avec un code CIN10-100-I, c'est-à-dire maladie d'appareil circulatoire, avec toutefois 9 patients vivants, puisqu'on est sur des très petits effectifs, à savoir 154 patients qui débutaient le traitement.

Je terminerai sur l'approche du suivi échographique. On est allé voir chez les patients qui débutaient un traitement pour lesquels on avait les données, les 154 initiateurs. De septembre à mars, combien avaient eu, si on regarde l'ensemble des données de villes, cliniques, privées, hôpitaux, publics et consultations externes, un acte remboursé par tout le chapitre des échographies ? 85 % des patients avaient cet acte.

Si on suit les patients six mois, malheureusement, on n'a le recul que pour les patients initiés en septembre et qu'on les suit six à sept mois, selon la date au mois de septembre à laquelle ils débutaient, puisqu'on a le recul jusqu'au 31 mars, on n'avait que 77 % des patients avec un acte de CCAM d'échographie.

En conclusion, on observe que la population traitée reste atteinte, la population cible de l'avis de la CT avec 194 patients initiés et 123 toujours traités en août 2024 selon nos bases avec un profil utilisateur qui est globalement conforme aux indications épilepsie. 17 % au moins arrêtent le

traitement avec des durées de suivi très différentes. Nos points de préoccupation étaient par ordre d'importance, 2,6 % d'utilisation avant l'âge de deux ans hors AMM ; un possible non-respect du suivi échographique pour le primo suivi chez 20 % des patients. On note aussi que 15 % des nouveaux utilisateurs étaient des adultes, c'était 10 % uniquement au mois de mars, pour information, c'est important, puisqu'on a très peu de données dans le dossier clinique sur l'efficacité chez ces patients. Enfin, les antécédents cardiovasculaires vont concerner une petite partie de ces patients.

Merci, j'ai terminé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup. L'ANSM, peut-être pour la pharmacovigilance ?

M^{me} KASSEM, ANSM.- Pour deuxième rapport, dont les données ne vous ont pas été transmises, nous avons pu identifier un nouveau cas d'erreur médicamenteuse en lien avec des difficultés quant au volume de produits administrés. Actuellement, une variation est en cours avec l'EMA pour une meilleure présentation des tables de conversion concernant les doses administrées.

Un premier cas également d'hypertension artérielle pulmonaire française a été déclaré. Ce cas a été détecté de manière relativement proche après le début du traitement, moins de trois mois. L'existence d'une anomalie congénitale partielle de retour veineux dans la veine brachiocéphalique est avancée comme un facteur principal du cas et le rôle du FINTEPLA a été jugé comme facteur aggravant.

Également, un nouveau signal potentiel de faible force de fracture osseuse avec un niveau de preuve faible à ce stade. Il y a eu trois cas qui ont été peu documentés, donc ce n'était pas indiqué. C'était suite à des chutes, à des crises d'épilepsie. Il y a une hypothèse également pharmacologique en lien avec les données de la littérature rapportées chez les consommateurs d'amphétamines. Une étude chez les rats a montré une diminution de l'absorption de phosphore et de calcium.

Concernant le risque potentiel de l'impact du fenfluramine sur la croissance qui n'a pas été objectivée à ce jour par des données de pharmacovigilance, le CRPV propose des modalités de suivi des paramètres de croissance pour les enfants et adolescents qui soient incluses dans des guides pour les professionnels de santé, les patients et les parents, et dans le RCP.

Dans le dernier PSUSA également, le rapporteur a demandé une revue cumulative des cas de retard de croissance ainsi qu'une discussion quant aux paramètres de suivi de la croissance qui pourraient être mentionnés dans les mesures additionnelles de réduction du risque et d'information produit. C'est un sujet qui sera suivi également dans les prochains rapports attendus en novembre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'avais une question sur les critères de jugement dans cette pathologie. On voit bien que lorsqu'on calcule des fréquences moyennes de crise, il y a une variabilité énorme. Certains enfants ont, sur 28 jours, en moyenne 3 à 5 crises par heure selon mes calculs. Je me demande si cela ne mélange pas aussi des états de mal épileptiques, par exemple, ou s'il est pertinent d'inclure des enfants avec des phénotypes aussi différents. Une réduction de 50 % des crises traduit-elle une amélioration identique chez des enfants qui, au départ, ont 3 crises par heure et d'autres qui en ont 3 sur 28 jours ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Madame Chemaly ou Madame Villeneuve ?

M^{me} CHEMALY.- Non, ce n'était pas 3 crises par heure. Les critères d'inclusion concernaient 4 crises par mois.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si vous regardez les extrêmes, Madame, il y en a qui ont 3 000 crises sur 28 jours. J'ai divisé par 28 et par 24 et je suis tombée sur 5. Il y a tout de même des enfants qui, sous placebo, sur 28 jours, font 3 000 crises.

M^{me} CHEMALY.- Effectivement, vous avez des patients qui font plusieurs crises par jour, mais pas par heure. Les états de mal n'étaient pas chez des patients inclus dans les essais.

M^{me} VILLENEUVE.- Oui, je suis complètement d'accord.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce sont peut-être des erreurs de données.

M^{me} VILLENEUVE.- Peut-être que c'est une erreur de données, mais il n'y a pas de patients avec autant de crises par heure.

M^{me} CHEMALY.- On ne pouvait pas les inclure.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais c'est sur les 28 jours après l'inclusion. Il y en a qui ont rapporté un maximum de 3 000 ou 2 000 crises sur les 28 jours. Je voulais savoir si cela correspond à la réalité ou s'il s'agit d'erreurs.

Enfin, la deuxième chose concernait la façon de mesurer les crises. Ce sont les parents qui les enregistrent et qui comptent.

M^{me} VILLENEUVE.- On compte les crises, et c'est justement pour cela que dans ces groupes, Nicole tu me corriges, ce qui était demandé, c'était des crises généralisées, vraiment visibles. On ne pouvait pas inclure des patients qui faisaient des crises la nuit, on ne pouvait pas compter les absences ni les myoclonies. Peut-être, Nicole, que le chiffre de 3 000 correspondait à des myoclonies, mais il fallait que le patient fasse des myoclonies plus ou moins quatre crises généralisées par mois. En effet, ce genre de choses n'est pas comptable et c'était considéré comme tel.

M^{me} CHEMALY.- Les myoclonies étaient classées comme des crises non comptables et ce n'était pas le critère principal. Il fallait des crises qu'on pouvait identifier individuellement.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dans la présentation des résultats, si vous regardez, les différences en termes de moyenne ou de médiane sont très importantes concernant le nombre de crises. Comme la moyenne est influencée par les valeurs extrêmes, cela explique cela.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'avais deux questions : une pour Jean-Claude et une pour les expertes. Pour Jean-Claude, j'ai une question naïve et qui semble peut-être évident : lors des échographies de routine, cherche-t-on systématiquement les signes d'HTAP, y compris chez l'enfant ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Chez un enfant non traité, en dehors de tout protocole ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, pour un enfant traité. Ce que je veux dire, c'est que si on recommande un suivi échographique, tout cardiologue recherchera-t-il des signes d'HTAP ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Oui, il mesurera les pressions pulmonaires et les résistances vasculaires pulmonaires. Par contre, le cas français qui nous a été cité tout à l'heure de retour veineux pulmonaire anormal, n'est pas quelque chose qu'on recherche systématiquement parce que c'est difficile à diagnostiquer et à visualiser. Effectivement, cela crée l'équivalent d'une communication inter-atriale qui peut être à haut débit et créer en soi une hypertension artérielle pulmonaire. Pour ce cas particulier, il n'y a pas eu de lien formel attribué à FINTEPLA. Cela a été considéré comme un facteur favorisant, mais on pourrait tout aussi bien dire que c'est l'évolution naturelle de cette malformation congénitale.

M^{me} CHEMALY.- Je précise ce point concernant les patients que nous avons suivis en pratique clinique, nous avons établi une ordonnance spécifiant ce que nous recherchons dans les échographies pour nos collègues cardiologues et cardio-pédiatres, en précisant bien que nous souhaitons une évaluation valvulaire et une mesure des pressions pulmonaires dans le cadre du suivi de ce traitement. Pour tous les patients qui ont été suivis, ils avaient une ordonnance bien établie dans ce sens.

M^{me} VILLENEUVE.- Chez nous aussi, c'est systématiquement précisé avec le nom du produit.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est peut-être une précaution supplémentaire. J'avais une question pour vous deux, mesdames. Au niveau de la posologie qui est recommandée en traitement d'entretien de 0,7 milligramme par kilo. Comme il y a probablement un effet dose dans ces effets secondaires, quel est le rationnel entre le passage de la dose initiale de 0,4, si je me rappelle bien, et le 0,7 ? Sur quoi cela a-t-il été établi ? A-t-on vraiment besoin de 0,7 ? J'essaye de trouver de quoi négocier sur cette posologie qui, finalement, agit plus en dose cumulée qu'en dose ponctuelle à l'instant T.

M^{me} VILLENEUVE.- La différence était 0,2 dans les études. 0,4 avec DIACOMIT, c'est équivalent à 0,7 sans DIACOMIT. C'est une question de 0,4 à 0,7 de co-médication associée. Entre 0,2 et 0,7, il y a une vraie différence d'efficacité. Bien sûr, il y a un petit nombre de patients qui répondent à 0,2, mais il y a aussi un grand nombre de patients qui répondent faiblement à 0,2. On n'augmente pas forcément jusqu'à 0,7. On fait des paliers d'augmentation jusqu'à obtenir quelque chose qui paraît raisonnable. C'est une titration et on ne va absolument pas à 0,7. C'est ce que les études ont rapporté.

M^{me} CHEMALY.- Je suis d'accord avec cette réponse. On a la même pratique : d'abord un palier à 0,2, ce qui leur donne suffisamment de temps. La question 0,4-0,7 concerne la co-médication. On n'augmente pas forcément s'il n'y a pas d'effet significatif avant.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Jean-Christophe Mercier.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- J'avais une question pour Jean-Claude Daubert. Le nombre de patients adultes qui ont été exposés au MEDIATOR était à peu près de quel ordre ? Combien de patients ont développé une hypertension artérielle pulmonaire ou au contraire une anomalie valvulaire ? Au bout de combien de temps ? En d'autres termes, s'agit-il d'un problème idiosyncrasique ou au contraire d'un problème d'exposition, c'est-à-dire de doses cumulées en fonction du temps ? Parce que lorsque je vois les chiffres des enfants qui sont actuellement exposés au FINTEPLA, c'est de l'ordre de 200 au total, 10 nouveaux patients par mois qui l'initient. Mais combien de temps faudra-t-il pour qu'il y ait la révélation d'un nouveau scandale ? Y a-t-il un problème de nombre ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Avec le Mediator, il n'y avait eu que très peu de cas d'hypertension artérielle pulmonaire. Il s'agit essentiellement de lésions valvulaires. Comme je l'ai dit tout à l'heure, le meilleur registre qu'on a en France est le registre Mondial, mais c'était un registre de plaignants qui demandaient réparation. C'est effectivement assez particulier. Ce n'est pas un registre complet de tous les patients qui avaient pris du benfluorex. On estime qu'environ 10 % des patients qui ont reçu du benfluorex ont développé secondairement une valvulopathie.

Par contre, le délai entre la prise, le début du traitement et le diagnostic de la valvulopathie, toujours dans ce même registre ONDIAM, a été en moyenne de 71 mois, c'est-à-dire de six ans. C'est un délai très long. C'est déjà ce qui avait été observé avec la dl-1-fenfluramine par le passé, lorsqu'elle avait été utilisée comme anorexigène essentiellement aux États-Unis et au Canada. Le délai moyen d'apparition d'une HTAP était de l'ordre de deux ou trois ans et celui d'une valvulopathie, plus long encore, quatre ou cinq ans. Ce sont des délais longs.

C'est pour cela qu'il est utile actuellement, même indispensable, de poursuivre un suivi échocardiographique systématique, car on va peut-être voir émerger tardivement des valvulopathies. Si elles sont diagnostiquées à un stade précoce, on peut espérer une réversibilité, ce qui serait bien sûr tout à fait essentiel.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- j'ai une autre question pour les expertes, à savoir que lorsqu'on avait évalué le cannabidiol, il y avait une efficacité très comparable à celle du FINTEPLA, mais sans les arrières pensées de toxicité. Le rapport bénéfice-risque était probablement supérieur pour le cannabidiol. Le FINTEPLA est-il utilisé en addition, en adonne thérapie, et apporte vraiment quelque chose de significatif par rapport au cannabidiol ?

M^{me} VILLENEUVE.- Il y a deux aspects dans votre question. Sous-entendez-vous qu'on utilise d'abord le cannabidiol avant le FINTEPLA, entre autres ? Je répondrai pour nous, pour Marseille, oui.

Utilise-t-on le cannabidiol et FINTEPLA ? Cela peut arriver, oui. Il y a des patients qui, sous cannabidiol, ont une réduction de la fréquence des crises. Potentiellement, on se dit que cette molécule existe, mais (*inaudible 1.01.51*), ça a de l'efficacité. On leur explique et on l'associe.

Troisième chose, a-t-on des patients qui sont sous FINTEPLA parce que ce sont des patients qui faisaient partie des études et qui maintenant échappent au FINTEPLA, mais très discrètement et très modérément ? Oui, on met du cannabidiol dans l'idée de pouvoir arrêter le FINTEPLA. On se dit que si on arrive à avoir de l'efficacité parce que ces patients des études n'ont pas eu le cannabidiol en premier puisqu'ils ont eu le FINTEPLA. J'ai regardé justement avant la réunion combien cela concernait de patients. À cinq ans de traitement, il commence à y avoir des échappements. Je dirais que ce sont des patients qui ont passé plusieurs années sans crise. La réapparition de crise est tout de même un drame dans ces familles puisqu'ils ont connu plusieurs années sans. Oui, l'introduction du cannabidiol, on le fait avec l'idée de pouvoir baisser le FINTEPLA. Mais vous imaginez la réticence des familles à baisser un traitement qui a permis d'avoir plusieurs années sans crise. Nous essayons de le faire.

Nicole, je te laisse la parole pour expliquer ce que vous faites.

M^{me} CHEMALY.- Je suis d'accord concernant les pratiques. Nous proposons le cannabidiol et le FINTEPLA pour les patients naïfs qui n'ont reçu ni l'un ou l'autre. Cela dépend aussi du type de crise, de l'âge du patient, de son profil en termes d'alimentation, de comportement et bien sûr du type de crise, même s'il n'y a pas de données en dehors des crises généralisées.

Nous avons eu des patients qui ont reçu les deux traitements. Ils avaient eu du cannabidiol avec une réduction partielle des crises et pour qui nous avons voulu associer les deux pour voir s'il pouvait y avoir une amélioration. Pour les patients qui ont été répondeurs au FINTEPLA qui l'ont eu dans l'essai clinique initialement et qui le reçoivent toujours, nous avons eu des arrêts tardifs de traitement. Pour une patiente, c'était en raison d'un effet secondaire de prise de poids liée à l'alimentation.

Nous avons un patient qui reste toujours répondeur, actuellement à six ans et demi de traitement, et il reste libre de crises. Nous n'avons pas eu de rechute à distance pour l'instant dans notre cohorte pour les patients traités le plus longtemps. Nous avons des patients chez qui nous n'avons

pas eu d'efficacité du FINTEPLA, et chez qui on a essayé le cannabidiol. Je dirais qu'il s'agit de deux nouvelles options thérapeutiques qui ont toutes les deux leur place chez ces patients lorsqu'ils restent pharmacorésistants avec les autres lignes thérapeutiques connues.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pierre Cochat est parti, je prends la main. Je voulais, vis-à-vis de ce que vous venez de dire, simplement vous poser une question. Vous avez présenté une diapositive tout à l'heure où, dans les recommandations, le FINTEPLA était en deuxième intention et le cannabidiol après. D'où viennent ces recommandations ? Ce sont des recommandations françaises, européennes ou des recommandations de pratique ?

M^{me} CHEMALY.- Il s'agit de recommandations de pratique, d'un consensus entre experts internationaux. C'est un article publié en 2022. Ce consensus est basé sur le processus Delphi avec des experts internationaux interrogés sur leurs pratiques et sur la place qu'ils accordent aux différents médicaments. Il ne s'agit pas d'une conférence de consensus, mais de recommandations basées sur la pratique d'experts internationaux.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord. Je voulais vous poser deux petites questions également. Première question : je suis extrêmement frappé de voir, dans ce qu'a présenté Géric Maura tout à l'heure, l'utilisation du midazolam en deuxième niveau. Pourquoi ? C'est parce que c'est le diazépam ?

M^{me} CHEMALY.- Nous sommes sur une population pédiatrique. Nous sommes tenus, pour ces patients scolarisés, de prescrire le BUCCOLAM en tant que traitement d'urgence en milieu scolaire ou institutionnel. De plus, c'est un traitement facile d'usage, puisqu'il est déjà prêt à l'emploi et qu'il est administré par voie buccale, ce qui facilite sa manipulation, tant par les parents que par les équipes éducatives et dans n'importe quelle circonstance. Je laisse Nathalie compléter.

M^{me} VILLENEUVE.- Je préciserais que le chiffre paraît énorme, mais bien sûr, ce n'est pas le médicament dans l'usage, au sens vrai, c'est l'achat de la boîte. Il n'est pas forcément utilisé. Cela paraît extrêmement élevé, parce que tous les patients achètent un nombre de boîtes qui finit par être important, puisque l'école veut une, deux ou trois ampoules. Les parents en ont une ou deux. Cela donne un chiffre vraiment important. Cela ne veut pas dire qu'il va être administré au même titre et en même quantité.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Troisième question que nous nous étions posée hier au bureau : faire des échographies cardiaques à ces enfants pose-t-il problème, eu égard à leurs risques d'agitation ? Etes-vous obligés de les sédater ?

M^{me} CHEMALY.- Pour nous, non. Nous n'avons pas été obligés de les sédater. L'équipe de cardiopédiatrie dans notre centre a l'habitude de ces patients. Nous leur adressons les patients les plus âgés ou potentiellement agités. Les patients en général tolèrent bien l'échographie cardiaque qui n'est pas un examen douloureux ou invasif. Je n'ai pas eu d'échecs d'échographie cardiaque dans notre service. Pour les plus jeunes, c'est assez facile puisque les patients dans la

période pédiatrique, je dirais de deux à douze ou treize ans, ne seront pas agités et seront complaisants durant l'examen. Je laisse Nathalie compléter.

M^{me} VILLENEUVE.- Pour avoir un suivi optimal dans la crainte que justement l'examen ne soit pas de qualité, il nous est arrivé d'utiliser de la mélatonine pour avoir des enfants vraiment beaucoup plus détendus, voire somnolant pour avoir des échographies d'excellente qualité et qu'on n'ait pas de doute. Oui, on a pu utiliser de la mélatonine, mais on n'a pas utilisé autre chose. Dans la majorité des cas, ça se passe très bien. Même maintenant, on ne met plus du tout. C'était vraiment au début, dans la crainte que l'examen ne puisse pas être concluant.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Géric, vous avez peut-être une question ?

M. MAURA, CNAM.- Je voulais interroger nos experts sur la réalisation pratique des échographies. Concernant l'EPIDYOLEX et sa place au niveau national, on constate que 35 % des patients l'ont utilisé par an et 23 % le poursuivent. J'avais aussi une question pour l'ANSM. Je crois qu'ils avaient voté négativement pour (*inaudible 1.08.44*) de ce produit. Savent-ils sur quel motif ?

M^{me} KASSEM, ANSM.- Oui, tout à fait. Pour le syndrome de Dravet, c'était en 2020, nous avons voté négativement et envoyé une opinion divergente. C'était principalement lié au fait que les effets observés par les pédiatres, les études principales incluant très peu de patients adultes. L'efficacité n'était pas considérée comme démontrée dans la population adulte, et l'extrapolation des données observées chez la population pédiatrique n'était pas systématique dans le contexte de cette maladie. Bien évidemment, cela s'est confronté à un profil de toxicité et des incertitudes majeures liées à la toxicité cardiaque. Nous avons également pris en compte les complications cardiovasculaires observées avec les médicaments de la même famille.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Voit-on le Lennox-Gastaut maintenant ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, l'idée était d'enchaîner. Ce sera plus rapide pour les experts.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Comme ça, on pourra ensuite demander à nos expertes de se déconnecter.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Juste, Michel, il y a une dernière question d'Albert dans la salle.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, Jean-Claude, j'ai eu une question. Tu nous dis que les valvulopathies seront probablement réversibles. Ce n'était pas du tout le cas avec le MEDIATOR, puisqu'il y avait une fibrose des valves, et que l'arrêt du traitement ne permettait pas d'éviter la chirurgie. Je n'ai pas souvenir qu'arrêter le MEDIATOR ait permis d'éviter la chirurgie. Alors que tu semblais plutôt rassurant en disant qu'en cas de moindre anomalie on arrête le traitement et la valvulopathie va régresser. Mais qu'est-ce qui te fait dire ça ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Dès qu'on voit la moindre anomalie, dès qu'on voit des anomalies qui sont compatibles avec une valvulopathie médicamenteuse, c'est-à-dire qu'il ne suffit pas d'une fuite, il faut que cette fuite soit restrictive à la différence des fuites habituelles et il faut qu'elle s'accompagne d'un épaissement valvulaire. Il y a un ensemble de lésions caractéristiques de la valvulopathie médicamenteuse qui sont bien connues depuis l'affaire MEDIATOR.

On sait aussi que les premières observations qui avaient été décrites avec le MEDIATOR, identifiées par un cardiologue de Marseille à un stade précoce, avaient régressé avec l'arrêt du médicament. On a donc des arguments pour penser que jusqu'à un certain stade, bien sûr, il ne faut pas que la restriction fibreuse soit trop importante, ces lésions sont réversibles ou du moins stabilisables.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Passons au Lennox-Gastaut sinon, on va reprendre du retard.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Concernant l'extension de l'indication dans le syndrome de Lennox-Gastaut, vous disposez des données issues de l'étude ZX008-1601, précisément la partie 1, réalisée entre 2017 et 2019. Une seconde partie de l'étude correspondant à un suivi en ouvert de la tolérance vous sera décrite par la suite.

Il s'agissait d'une étude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, en traitement adjuvant chez 263 patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut insuffisamment contrôlés par le traitement actuel. Il y avait trois groupes : la dose recommandée d'entretien de fenfluramine à 0,7 milligramme par kilo, la dose de 0,2 milligramme par kilo et le placebo. La période en double aveugle était d'une durée de 14 semaines.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient les suivantes : l'âge moyen des patients était de 13,7 ans, dont 71 % âgés de moins de 18 ans. Contrairement à l'étude sur le syndrome de Dravet, les patients pouvaient être inclus jusqu'à l'âge de 35 ans, contre 18 ans pour le Dravet. Le nombre médian d'antiépileptiques antérieurs était de sept. À noter que 27 % des patients avaient reçu du cannabidiol pour cette étude et trois antiépileptiques concomitants en nombre médian.

Le nombre médian de crises avec chute sur 28 jours était plus élevé dans les groupes fenfluramine que dans le groupe placebo, respectivement 83 et 85 versus 53.

Le critère de jugement principal évalué était la variation médiane en pourcentage de la fréquence des crises avec chute entre l'inclusion et à 14 semaines. La supériorité de la fenfluramine à 0,7 milligramme par kilo par jour a été démontrée versus placebo. La différence était de 26,5 % versus 7,6 %, soit une différence médiane de -19,9 %.

Des critères de jugement secondaires hiérarchisés ont également été évalués. La supériorité de la fenfluramine à 0,7 milligramme par kilo par jour a été démontrée sur le taux de répondeurs à 50 % : 25 % versus 10,3 % dans le groupe placebo, avec un odds ratio de 2,87 %. En revanche,

Commission de Transparence

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription -
FINTEPLA 2,2 mg/mL (fenfluramine (chlorhydrate de)) - (CT-21075)

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription -
FINTEPLA 2,2 mg/mL (fenfluramine (chlorhydrate de)) - (CT-21075)

aucune différence significative n'a été rapportée sur le deuxième critère de jugement secondaire hiérarchisé, qui était le pourcentage de patients ayant une amélioration du score d'impression clinique globale de changement.

La qualité de vie a été évaluée de façon exploratoire avec une échelle spécifique de l'épilepsie.

Concernant la tolérance, le pourcentage de patients ayant rapporté des événements indésirables était de 90 % dans le groupe à la dose d'entretien recommandée, 78 % dans le groupe fenfluramine à 0,2 milligramme par kilo et 75 % dans le groupe placebo. Le profil était similaire à celui rapporté dans l'indication du syndrome de Dravet. Les événements indésirables graves étaient de l'ordre de 11 % dans le groupe à la dose d'entretien recommandée, 4,5 % versus 14,6 % dans le groupe placebo. Il y a eu un décès dans le groupe fenfluramine à 0,7 milligramme par kilo, de type SUDEP, considéré comme non lié au traitement.

Concernant les autres données disponibles, nous disposons de données de tolérance groupées issues de l'EPAR, avec la partie 2 de l'étude précitée, qui était une étude d'extension en ouvert jusqu'à 70 semaines évaluant la tolérance du produit. De plus, une étude de phase III en ouvert de suivi de la tolérance de la fenfluramine en traitement adjuvant a été menée chez les patients atteints de troubles épileptiques rares, tels que les encéphalopathies épileptiques, y compris le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut, jusqu'à 36 mois.

On remarque que les événements indésirables ont été similaires à ceux rapportés durant les périodes en double aveugle, avec une relation dose-effet pour les événements indésirables tels que fièvre, rhinopharyngite et troubles gastro-intestinaux. Les événements indésirables graves ont augmenté avec la dose et il y a eu un décès par pneumopathie sévère d'inhalation considéré comme non lié au traitement.

Une comparaison versus le cannabidiol par une méta-analyse en réseau a été réalisée, dont Sylvie Chevret nous rapportera son expertise.

Concernant les données de tolérance, je n'y reviens pas, ce sont les nouvelles données de tolérance qui ont été rapportées dans le cadre du Dravet.

Les points de discussion sont similaires à ceux du syndrome du Dravet. En notant toutefois que les données chez l'adulte sont limitées, avec 71 % des patients âgés de moins de 18 ans dans cette indication. Il existe également des incertitudes sur la tolérance à long terme spécifiquement dans cette extension d'indication, puisque les données d'exposition étaient disponibles jusqu'à un maximum de 3 ans, avec 65 % des patients ayant une durée d'exposition d'au moins 12 mois.

Nous allons laisser la parole à nouveau à nos experts pour l'expertise clinique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- L'expertise clinique commence avec Madame Villeneuve ou Madame Chemaly ?

M^{me} CHEMALY.- Juste un petit rappel sur le syndrome de Lennox-Gastaut : il s'agit d'une encéphalopathie épileptique et développementale, selon la première classification. Elle est caractérisée sur le plan épileptique par des crises convulsives de différents types, notamment des crises toniques entraînant des chutes apparaissant avant l'âge de 18 ans, ainsi que par des troubles cognitifs et développementaux avec des anomalies spécifiques à l'EEG de type pointes ondes lentes et rythmes rapides à prédominance bi frontaux.

C'est une épilepsie qui est constamment ou très fréquemment pharmacorésistante. Il y a un risque majeur de chute pouvant être traumatisant en rapport avec les crises toniques ou atoniques.

L'impact sur le développement est également constant, avec une déficience intellectuelle modérée voire souvent sévère. Les patients peuvent présenter davantage de handicaps, ainsi que des troubles du comportement, du spectre autistique, alimentaires et du sommeil. L'évolution à l'âge adulte se fait vers un handicap persistant avec une épilepsie toujours active et pharmacorésistante. Il s'agit d'une infection chronique incurable sauf en cas d'étiologie permettant de discuter dans certains cas d'une chirurgie curative. Il existe aussi un risque accru de SUDEP chez ces patients épileptiques encore plus lors de crises tonico-cloniques cyanosantes.

Les recommandations actuelles datent de septembre 2017, elles sont en cours de mises à jour. Elles placent en première intention le valproate de sodium, et en deuxième intention le lamotrigine, clobazam. D'autres molécules ont fait l'objet d'études évaluant leur efficacité sur tous types de crises. En première intention, le valproate de sodium, en deuxième intention lamotrigine, puis le rufinamide et nous avons d'autres thérapeutiques suivant cet algorithme dont le clobazame.

En pratique clinique, on prônait souvent l'association valproate-lamotrigine, plus ou moins clobazame, et d'autres antiépileptiques peuvent être également proposés en adjonction.

Les études présentées comparent généralement les traitements au placebo dans des essais randomisés en double aveugle. Une méta-analyse récente a proposé comme comparateur principal le cannabidiol qui a obtenu le plus récemment son AMM, mais il ne s'agit pas forcément du traitement de référence, puisque comme on l'a vu pour l'algorithme, il ne s'agit pas du traitement de première intention et il est proposé en adonne.

De plus, son efficacité est sur les crises toniques ou atoniques uniquement. Mais quand on regarde des études de méta-analyse qui comparent la fenfluramine, le cannabidiol et le (*inaudible 1.19.23*) traitement qui a été essayé dans le syndrome de Lennox-Gastaut, on retrouve une efficacité légèrement supérieure du cannabidiol dans cette population.

Le besoin médical reste, comme pour les patients du Dravet, partiellement couvert, puisque ce sont des patients qui sont pharmacorésistants et qui continuent de faire des crises, malgré l'arsenal thérapeutique actuellement disponible.

Les participants aux études sont représentatifs de la population étudiée avec toujours ce critère strict concernant la fréquence des crises comptables. Par définition les crises de type absence, n'étaient pas comptabilisées, puisqu'il y a des crises fréquentes chez ces patients. Le comparateur était le placebo. Il n'y a pas d'études qui comparent l'efficacité de la fenfluramine avec d'autres antiépileptiques, mais tous les patients recevaient de manière générale les traitements préconisés dans cette épilepsie.

Comme je l'ai mentionné, nous avons des études de méta-analyse qui retrouvent une efficacité similaire de la fenfluramine, mais également une efficacité du cannabidiol.

Le critère clinique est pertinent. Il s'agit, comme tout à l'heure, de crises qu'on peut compter et de crises qui sont les plus importantes, qui surviennent chez les patients, les crises qui les font chuter et qui impactent le plus leur qualité de vie. C'est le critère principal.

Le critère principal est la fréquence mensuelle des crises. On note ici une diminution qui est significative, même si elle reste un peu plus modérée que ce que l'on a pu observer chez les patients du Syndrome de Dravet pour une dose maximale qui était à 0,7 milligramme par kilo et par jour, puisque ne se posait pas la question du stiripentol dans cette population. Mais dans la pratique clinique, cette réduction est tout de même significative pour des patients dont la qualité de vie peut être assez impactée.

Les effets indésirables sont similaires, avec l'appétit et la perte de poids, avec bien sûr un point de vigilance important pour des patients qui peuvent avoir des polyhandicaps, des problématiques de troubles du spectre autistique, des sélectivités alimentaires ou, pour certains, une dénutrition. Il n'y a pas eu d'atteinte cardiaque qui a été retrouvée dans le cadre des essais cliniques, y compris les études d'extension. Mais bien sûr, une surveillance serait nécessaire et devrait être prolongée chez ces patients, avec peut-être un élément un peu plus contraignant en clinique sur des patients potentiellement plus agités ou plus autistes, donc peut-être y a-t-il nécessité d'un recours un peu plus important à une aide pour réaliser des échographies de qualité chez eux.

Dans les études, il n'y a pas eu de données sur l'impact sur la mortalité, mais dans la mesure où les patients répondent avec une diminution de la fréquence des crises toniques, on peut s'attendre à une réduction des SUDEP, mais ce n'est pas prouvé. Il n'y a pas de données pour l'impact sur les comorbidités, notamment développementale ou neurocognitive.

Bien sûr, dans le cadre des patients répondeurs, on peut s'attendre à une réduction du nombre de recours à l'hospitalisation d'urgence, du recours au traitement d'urgence, notamment au midazolam ou au clonazépam, RIVOTRIL. Il y a un impact sur la qualité de vie, même s'il n'était pas significatif, qui allait de 36 à 56 % en fonction des niveaux d'amélioration des patients.

Selon les études présentées et le dossier, il y a un service médical qui nous semble positif, même si on peut le quantifier comme étant modéré pour les patients atteints du syndrome de Lennox-

Gastaut, en complément des thérapeutiques déjà disponibles, peut-être après avoir proposé le cannabidiol qui a une efficacité dans ce syndrome.

La population cible est celle qui est indiquée dans l'AMM et peut-être qu'il y aurait une extension sur des patients avec des encéphalopathies épileptiques et développementales, présentant le même type de crise, avec bien sûr la nécessité d'une surveillance cardiaque systématique à l'image de ce qui a été mis en place pour les patients avec syndrome de Dravet.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Madame Villeneuve.

M^{me} VILLENEUVE.- Je vais reprendre juste quelques points de détail pour rappeler que ce sont des patients qui ont tous plusieurs types de crises, et que tous les patients qui vont débiter un syndrome de Lennox-Gastaut vont avoir un impact sur leur évolution cognitive et intellectuelle, avec un arrêt des acquisitions tant que l'épilepsie est active.

Je rajouterai un point de clarté pour le profil des patients. Il y a 20 % d'enfants qui n'ont aucun trouble du neurodéveloppement, aucun antécédent, qui débiterent cette épilepsie. Dans ce cas, cela débute d'emblée avec des crises très fréquentes. Sinon, ce tableau arrive chez des patients qui ont déjà une épilepsie qui va évoluer, qu'il y ait eu une période libre de crises ou non, et des patients qui peuvent avoir déjà un trouble du neurodéveloppement de sévérité variable, quelle qu'en soit la cause, ou un trouble du comportement déjà préexistant. C'est pour se rappeler que le profil des patients est différent.

L'impact des crises sur la vie quotidienne est constant dans ce tableau clinique, quelle que soit l'histoire de l'enfant et son niveau cognitif. On peut retenir que pour un enfant marchant, se retrouver avec 15 crises par jour, c'est 15 chutes par jour, donc un port de casque. De même, l'impact cognitif va être plus important pour un enfant qui a un développement neurocognitif normal qu'un enfant qui a déjà une encéphalopathie ou une déficience intellectuelle sévère.

La gravité du tableau est liée au fait que ces patients ont des crises pluriquotidiennes, que ce soit des crises généralisées motrices qui peuvent avoir certains horaires ou ne pas en avoir, des crises généralisées qui sont non motrices et non comptables, qui sont les absences atypiques, mais qui sont responsables d'un ralentissement idéatoire et de l'impossibilité d'effectuer complètement des tâches. En troisième type de crise, ce sont des patients qui ont des crises nocturnes, qui ont un impact sur la qualité du sommeil de l'enfant bien sûr, mais surtout la qualité du sommeil des aidants. Dans le devenir à long terme, tous ces enfants n'auront que faiblement des apprentissages académiques et auront des troubles psychiatriques. L'autonomie à terme, c'est une vie en milieu institutionnalisé.

L'impact sur la famille, c'est la grande fréquence des crises, l'échec des stratégies médicamenteuses conduites par les médecins, les consultations multiples et surtout les trop courtes périodes longues de liberté de crise. Après même une période libre de crises de quelques semaines ou quelques mois, la réaggravation est quelque chose de fréquent.

Dans les stratégies, si l'objectif est de contrôler les crises avec chute en priorité, les études qu'on nous rapporte sont des études qui visent le type de crise qui est le plus impactant en termes de visibilité et de traumatisme. Après, il y a les autres types de crises qui ne sont pas dans les études. Le deuxième objectif serait l'arrêt de la stagnation cognitive et éventuellement une reprise.

Tous ces patients sont soumis à des polythérapies médicamenteuses, ont au moins une exploration pré-chirurgicale pour ne pas rater les patients qui pourraient envisager une chirurgie focale. Les chirurgies palliatives sont également discutées sans attendre forcément extrêmement longtemps, pour l'enfant, la stimulation du nerf vague et la callosotomie, et pour les adultes, les stimulations profondes.

Les stratégies initiales thérapeutiques utilisées en pratique clinique, comme dans la littérature, restent autour de valproate, la lamotrigine plus ou moins clobazam, et les autres antiépileptiques, tels que cannabidiol, topiramate, felbamate et tous ceux qu'on a pu citer. Ce sont des choix qui vont dépendre du type de crise, du profil du patient, de la fréquence des crises. On n'a pas de comparateur direct entre la fenfluramine et ces autres antiépileptiques. La couverture du besoin est insuffisante, puisque malgré toutes les thérapeutiques existantes, les associations et la chirurgie palliative, il persiste des patients pharmacorésistants qui ont un besoin thérapeutique.

Dans les études, ce sont des patients avec un syndrome de Lennox-Gastaut. Vous avez retenu que ces patients sont hétérogènes et que dans les études, il est difficile de réellement savoir quel est le profil des patients traités. Compter les crises avec chute est réaliste puisque ce sont celles que l'on voit le mieux. On n'a aucune réponse sur les patients qui pourraient avoir moins de crises avec chute, mais qui pourraient avoir des Lennox-Gastaut avec des formes plus myocloniques ou nocturnes très invalidantes, et qui pourraient être répondeur à ce type de médicament.

C'est un choix de comparateur contre placebo comme dans toutes les études. Les critères pertinents de jugement incluent les crises avec chute, une seule forme parmi d'autres types dans ce syndrome, mais la plus invalidante, la réduction de la fréquence des crises qui est moindre que chez les Dravet.

Le suivi est évidemment le taux de rétention qui est peu rapporté, car ce sont des suivis assez courts, pareil pour les effets secondaires et bien sûr la surveillance cardiologique indispensable.

L'apport par réduction de la fréquence des chutes existe en vie réelle même si on ne dispose pas d'impact sur d'autres types de crises, peut-être que cela sera étudié ultérieurement.

S'il y a quelque chose à attendre c'est peut-être moins de consultations en urgence, mais rappelons que ces patients conservent malgré tout des crises fréquentes incluant d'autres types l'impact théorique sur leur prise en charge reste possible pour les patients qui seront bons répondeurs tandis que pour d'autres cela restera des consultations fréquentes.

L'impact sur la qualité de vie, même si elle n'était pas significative, pour chaque patient qui a une réduction drastique de la fréquence des crises ou qui n'a plus de crises avec chute, celle-ci est

Commission de Transparence

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription -
FINTEPLA 2,2 mg/mL (fenfluramine (chlorhydrate de)) - (CT-21075)

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription -
FINTEPLA 2,2 mg/mL (fenfluramine (chlorhydrate de)) - (CT-21075)

nettement améliorée en vie quotidienne. Malgré un effet qui est moindre que dans le syndrome de Lennox-Gastaut, étant donné la grande sévérité de l'épilepsie et après l'utilisation des médicaments qui ont moins de risques, la fenfluramine a une place dans la stratégie pour ces patients réfractaires.

La population cible c'est bien le syndrome de Lennox-Gastaut, faut-il qu'il ait échoué ou être insuffisamment répondeur au CBD, c'est une question qu'on peut se poser. Et bien sûr, les recommandations de prescription par des médecins qui sont informés du risque cardiologique, du risque sur la croissance et des troubles psychiatriques.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci à vous. Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais parler de la méta-analyse en réseau qui est présentée pour comparer les médicaments entre eux, puisque ces médicaments ont tous été évalués versus placebo. On a 16 réseaux qui sont présentés, car il y a différents critères de jugement, qui sont tous des réseaux centrés en étoile sur le placebo. Le problème, c'est le respect des hypothèses de ces méta-analyses. D'une part, ces essais ne sont-ils pas sélectionnés ? Il y a aussi le fait qu'ils soient de bonne qualité. Les études qui ont évalué le clobazam sont rapportées comme étant à haut risque de biais. Cela limite un peu les éléments sur cette comparaison.

Il y a aussi le fait qu'il y ait une transitivity, c'est-à-dire que tout malade ait pu être inclus dans n'importe quel essai de ces réseaux, alors qu'il y a tout de même des variabilités sur l'âge moyen qui varie de 10 à 16 ans, sur le nombre de crises antérieures moyennes qui varie du simple au double, sur la durée de traitement, sur la définition des crises, etc. C'est notamment illustré par la variabilité des réponses dans les groupes placebo.

Si je prends par exemple le critère de diminution de 50 % des crises, qui me semble avoir été recommandé par un document de l'EMA sur les critères de jugement dans cette maladie, cela varie de moins de 7 % à pratiquement un quart des malades en fonction des essais. Cela montre tout de même une hétérogénéité qui me semble importante entre essais.

Enfin, on n'a pas d'évaluation de la cohérence qui est une autre hypothèse de l'essai, c'est-à-dire peut-on comparer les effets directs et les effets indirects et voir s'ils sont cohérents, comme certaines boucles fermées dans le réseau.

Enfin, le laboratoire présente essentiellement des comparaisons versus placebo, mais ne considère que des SUCRA. Ce sont des éléments de classement des drogues les unes par rapport aux autres, mais qui ne tiennent pas compte de la différence d'effet entre les drogues. Quand on regarde ce qui est présenté en annexe comme les différences sur les critères de chaque molécule entre elles, on s'aperçoit qu'il n'y a pas de différence significative de la molécule versus toutes les autres.

La dernière chose que je voulais dire, c'est que je voulais féliciter le laboratoire qui, dans le cadre d'une méta-analyse en réseau, a inclus des critères de jugement non seulement d'efficacité, mais

Commission de Transparence

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription -
FINTEPLA 2,2 mg/mL (fenfluramine (chlorhydrate de)) - (CT-21075)

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription -
FINTEPLA 2,2 mg/mL (fenfluramine (chlorhydrate de)) - (CT-21075)

de tolérance concernant la somnolence, la perte d'appétit, de poids et les évènements indésirables graves. Il montre un effet délétère de la fenfluramine sur la perte de l'appétit, alors que le cannabidiol a l'air d'avoir plus d'effets indésirables démontrés du moins.

J'ai dit ce que je voulais dire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Sylvie. Je crois qu'on a à peu près fait le tour du sujet. Je ne sais pas si vous avez des questions brèves ou complémentaires à poser à nos deux expertes. Dominique, rapidement, parce qu'on commence à rendre beaucoup de retard.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- J'ai une question pratique, parce que les prescriptions sont en milligramme par kilo, or les seringues sont en millilitre. N'y a-t-il pas de risque de confusion et d'erreurs dans la distribution du produit ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois que l'ANSM y avait fait référence tout à l'heure.

M^{me} CHEMALY.- En général, on prescrit en millilitre, pour éviter le risque d'erreur.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dans le dossier, il y a des erreurs de doses qui ont été rapportées liées justement à ces calculs.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, je crois que l'ANSM y avait fait référence tout à l'heure.

M^{me} KASSEM, ANSM.- Oui, tout à fait. C'est en cours de validation et de variation au niveau de l'EMA pour améliorer le message sur le dossier.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On va vous remercier et vous demander de vous déconnecter. On a bien entendu que vous considérez que c'est un médicament utile, malgré le fait que vous savez qu'il y a des effets indésirables importants et que c'est lié à une histoire française qui a été un peu douloureuse. On est bien d'accord avec cela ?

M^{me} CHEMALY.- Tout à fait.

M^{me} VILLENEUVE.- On est d'accord. Au revoir.

(Le Docteur Nathalie Villeneuve et le Docteur Nicole Chemaly quittent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On a bien entendu que l'une et l'autre considèrent que ce médicament est utile comme un antiépileptique complémentaire, qu'il apporte probablement un effet plus significatif dans le cadre du Dravet que dans le cadre du Lennox-Gastaut et que globalement elles le considèrent équivalent au cannabidiol. Je rajoute, il me semble, et c'est peut-être ce que l'on va discuter là, si vous considérez effectivement que ce médicament reste tout de

même utile pour cette frange de patients qui sont particulièrement graves, mais qui sont aussi surveillés, de le mettre en raison de ces effets indésirables derrière le cannabidiol.

Il faut qu'on avance, on a tout entendu, on va voter. Qu'avions-nous dit pour la fenfluramine dans le cadre du Dravet ? Nous avons donné pas d'ISP, un SMR important et IV, comme l'EPIDYOLEX. Dans ce contexte, maintenons-nous cette proposition ou considérons-nous qu'il faut le mettre derrière l'EPIDYOLEX ? Nous n'avons aucun argument pour considérer qu'il est moins bon ou supérieur. Nous pourrions considérer, comme nous le faisons parfois, dans la stratégie thérapeutique que nous allons proposer, qu'il reste une option après EPIDYOLEX avec toutes les recommandations de suivi telles qu'elles ont été précisées.

Êtes-vous d'accord avec ma proposition ou avez-vous des commentaires ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- D'un côté, s'il y a une toxicité potentiellement, le mettre après EPIDYOLEX, donc une ASMR V.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Y a-t-il quelque chose dans le chat, vous pourriez faire un commentaire ?

M^{me} KASSEM, ANSM.- Oui, c'est ce que je voulais transmettre. Il y a également un avis divergent qui a été émis par l'ANSM pour le SAG, pour une efficacité qui est considérée comme modérée, face également à un profil de *safety* lourd lié aux valvulopathies et aux risques cardiovasculaires potentiels.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce qui plaiderait plus pour une ASMR V. Très bien, on vote ISP, SMR, ASMR, d'abord pour le DRAVET puis on va voter pour le Lennox-Gastaut après.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On vote le miroir dans les situations où ce n'est pas du dernier recours.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il n'y a pas de miroir, si on le met en V. J'avais proposé qu'on en parle dans la stratégie comme on le fait quelquefois.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On ne met pas de restriction du périmètre ?

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- On garde le périmètre de l'AMM ?

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

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je ne sais pas si tout le monde est d'accord avec cela, parce que c'est tout de même un sujet, déjà de définir le périmètre dans lequel on vote un SMR suffisant.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Étienne, si on vote une ASMR V, il est obligatoirement après le cannabidiol qui a une ASMR IV ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- La question est de savoir si on considère que ce produit a un SMR suffisant quand il n'est pas en situation de dernier recours, étant donné l'ensemble des débats.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- A ce moment-là, on réduit le périmètre pharmacorésistant, en dernier recours, après le cannabidiol et les autres médicaments.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je ne sais pas si c'est mon opinion personnelle ou s'il y a un consensus pour cela, mais il me semble, à écouter les débats, qu'étant donnés les risques avérés et les risques potentiels, ce n'est pas déraisonnable de restreindre ce périmètre.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'avais aussi entendu les deux expertes dire qu'elles utilisaient d'abord le cannabidiol et, en cas de résistance hyper fréquente, elles associaient ou substituaient.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Peut-on utiliser pharmacorésistance, sans plus de précisions ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Elles ont indiqué que dans le Dravet, les résultats étaient plus efficaces. Cependant, si vous voulez qu'on réduise le périmètre, je pense que cela reviendrait au même, car il sera utilisé après. Mais si vous préférez, on réduit le périmètre.

M. DIATTA, pour la HAS.- Vous votez pour la réduction du périmètre, oui ou non, puis vous votez dans le périmètre choisi ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne fait pas de restriction sur l'âge, puisqu'on n'a pratiquement que des données chez l'enfant ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Voulez-vous réduire aussi chez l'adulte ? Dans ce cas, on réduit uniquement chez l'enfant jusqu'à 18 ans. Je vous propose qu'on vote pour savoir si vous voulez réduire ou pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants, 21 voix pour la réduction.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Dans le cadre de la restriction, on vote l'ISP, le SMR et l'ASMR et le miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 21 voix pour pas d'ISP. Pour le SMR, 18 voix pour important, 3 pour modéré. Pour le niveau d'ASMR, il y a 21 voix pour le niveau IV et, pour le miroir, 21 voix pour SMRI.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, on passe au Lennox-Gastaut. Là aussi, on réduit le périmètre de vote : pharmacorésistant en dernier recours.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Faut-il vraiment rajouter en « dernier recours » ? « Pharmaco-résistant » ne suffit-il pas ? Parce que c'est vraiment une formulation ambiguë, « en dernier recours ». Personnellement, je ne l'aime pas beaucoup.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il me semble que c'est plus clair.

Une cheffe de projet pour la HAS.- « Pharmacorésistant » c'est dans la définition des épilepsies pharmacorésistantes qui signifie un échec à au moins deux traitements bien conduits. C'est la définition habituelle. C'est vrai que là, on est plus précis.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Les experts nous ont indiqué qu'ils adaptaient leurs pratiques à chaque patient, ce qui est compréhensible. Faut-il vraiment fermer la voie à toute utilisation avant le cannabidiol ?

Un intervenant.- La sécurité d'emploi n'est pas la même.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce sont des patients qui ont déjà reçu six ou sept traitements, parfois huit. Ils sont pharmacorésistants, mais en situation de dernier recours. C'est-à-dire que dans ce cas, on est sûr qu'ils ont pris le cannabidiol.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Pour l'ISP, il y a 21 voix contre. Pour le SMR : 19 voix pour important, 2 voix pour modéré. Pour l'ASMR, 21 voix pour le niveau IV. Pour le SMRI, 21 voix pour insuffisant.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. Il faudra qu'on réfléchisse au fait que lorsqu'il y a cinq intervenants et deux indications, le temps imparti, même trois quarts d'heure pour chaque indication, est un peu insuffisant. Ensuite, on se retrouve sous pression pour la suite. C'est dommage. Très bien, merci.

M. MAURA, CNAM.- On voulait demander le statut de médicament d'exception pour ce produit.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est noté. Il n'a pas de statut actuellement. Nous voulions simplement préciser que nous maintenons également les recommandations formulées en 2021, notamment l'étude post-inscription, l'instauration du traitement au sein des centres de référence et de compétences, ainsi que le signalement sur le conditionnement du médicament.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On le revoit dans combien de temps ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- La première fois, on avait formulé cinq ans. On va voir avec l'équipe EPI quel délai on donne.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Trois ans me paraîtraient préférable.

Une cheffe de projet pour la HAS.- D'accord.

M. DIATTA, pour la HAS.- On vous propose d'adopter sur table.

M. MAURA, CNAM.- Je voulais ajouter que le pharmacien sera complètement aveugle au moment de la délivrance, ne sachant pas s'il s'agit d'un dernier recours et si l'échographie sera bien faite. C'est un dernier commentaire.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

chez les rats17
OP16

SAG.....34

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