



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 mai 2024

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. FINTEPLA - Examen – Extension d'indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à FINTEPLA. Nous avons un expert.

(M. le Pr Mathieu Milh rejoint la séance.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Milh en situation de conflit d'intérêts.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Milh, désolés pour ce petit retard. Nous allons voir ensemble le dossier de FINTEPLA qui va nous être présenté par notre chef de projet. Nous vous passerons ensuite la parole puis nous aurons l'avis de deux experts internes, le Professeur Alberti pour la méthodologie et le Professeur Daubert pour les aspects cardiologiques.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous, vous allez voir l'extension d'indication de la spécialité FINTEPLA en solution buvable. La DCI est la fenfluramine avec une dose d'entretien recommandée qui est de 0,7 milligramme par kilogramme et par jour dans cette indication. Il s'agit d'une demande d'inscription à la fois en ville et à l'hôpital dans l'indication suivante. FINTEPLA est indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut, en association à d'autres antiépileptiques chez les patients âgés de 2 ans et plus. Il est à noter que dans le cadre de ses conditions de prescription et de délivrance, ce médicament fait l'objet d'un programme d'accès contrôlé.

Il s'agit d'une extension d'AMM dans le cadre d'une procédure centralisée obtenue en janvier 2023. Pour rappel, il disposait d'une AMM initiale dans le traitement des crises d'épilepsie dans le syndrome de Dravet pour lequel vous aviez rendu un avis en mai 2021.

Pour cette extension d'indication dans le syndrome de Lennox-Gastaut, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV au même titre qu'EPIDYOLEX - le cannabidiol - dans la stratégie thérapeutique, et un intérêt de santé publique.

Je laisserai notre expert rappeler la stratégie thérapeutique tout à l'heure, mais il faut avoir en tête comme notion le fait qu'il existe d'autres antiépileptiques molécules anciennes avec AMM qui vous sont cités et vous avez vu récemment le cannabidiol, EPIDYOLEX, pour lequel vous avez rendu un avis le 19 mai 2021 dans cette indication.

Concernant les données disponibles pour cette extension d'indication, elles reposent principalement sur l'étude ZX008-1601 partie 1 qui était une étude de phase 3 de supériorité randomisée en trois groupes 1 pour 1 pour 1 en double aveugle, comparative versus placebo, en traitement adjuvant chez 263 patients atteints de syndrome de Lennox-Gastaut insuffisamment contrôlé par le traitement actuel.

Concernant les trois groupes il y avait deux groupes à dose de fenfluramine 0,7 milligramme par kilogramme qui est la dose d'entretien recommandée, 0,2 milligramme par kilogramme et le groupe placebo. Il y avait une période en double aveugle de traitement de 14 semaines.

Ce que l'on peut noter dans les caractéristiques à l'inclusion, c'est que l'âge moyen des patients était de 13,7 ans dont une majorité, 61 %, avait moins de 18 ans. Concernant les traitements, le nombre médian d'antiépileptiques antérieurs reçus était de 7 et il est à noter que 27 % des patients avaient reçu du cannabidiol et trois traitements concomitants reçus à dose stable puis de façon concomitante lors de l'étude.

On note que le nombre médian de crises avec chutes au cours des 28 jours de la période d'inclusion était plus élevé dans les groupes fenfluramine que dans le groupe placebo respectivement 83 et 85 versus 53.

En termes de résultats, la supériorité a été démontrée sur le critère de jugement principal de variation de la fréquence des crises avec chute par période de 28 jours entre l'inclusion et à 14 semaines pour les patients avec la dose recommandée d'entretien de 0,7 milligramme par kilogramme et par jour versus placebo avec une différence médiane de -19,3 %.

Il y avait également cinq critères de jugements secondaires hiérarchisés. La supériorité a été démontrée sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé qui était le taux de répondeurs, ce qui correspond aux patients ayant une réduction d'au moins 50 % des crises avec chute, toujours pour la dose de 0,7 milligramme par kilogramme et par jour, avec une différence de 25 % versus 10 %. En revanche, il n'y a pas eu de différence significative sur le deuxième critère de jugement secondaire hiérarchisé qui était le pourcentage de patients avec amélioration clinique globale évalué par l'investigateur à la dose recommandée versus le placebo.

La qualité de vie a été évaluée de façon exploratoire avec une échelle d'évaluation spécifique de l'épilepsie. En termes de résultats de tolérance, je vous ai rappelé le pourcentage d'événements indésirables qui était de l'ordre de 90 %, 78 % selon la dose de fenfluramine versus 75 % pour le placebo et on peut noter que les événements indésirables étaient similaires à ceux que nous avons vus dans le syndrome de Dravet, à savoir principalement une diminution de l'appétit, une somnolence, une fatigue, la fièvre, les diarrhées et vomissements.

Je vous ai rappelé les événements indésirables graves, de l'ordre de 11 % à la dose recommandée et 4 % à la dose de 0,2 milligramme par kilogramme et par jour et 4 % dans le groupe placebo. Il y a eu un décès dans le groupe à dose recommandée qui était un événement indésirable de mort inexpliquée dans le cadre de l'épilepsie et considéré comme non lié au traitement.

Nous disposons également d'autres données pour cette extension d'indication. Il y a des données de tolérance groupées qui figurent dans l'EPAR et qui concernent les patients qui ont été inclus dans la partie 2 de l'étude précédemment citée, qui était une période d'extension en ouvert jusqu'à 70 semaines sous fenfluramine pour évaluer la tolérance, et également les données d'une étude de phase 3 en ouvert de suivi de la tolérance de la fenfluramine comme traitement adjuvant des crises chez des patients atteints de troubles épileptiques rares tels que le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut. Cette étude allait jusqu'à 36 mois.

On peut noter que les événements indésirables ont été similaires à ceux rapportés durant la période en double aveugle et l'EPAR évoque une relation dose-effet, notamment pour la

fièvre, les rhinopharyngites, les troubles gastrointestinaux. Les événements indésirables graves ont augmenté avec la dose et il y a eu un décès supplémentaire de type pneumopathie sévère d'inhalation considéré non lié au traitement.

Nous avons également les données du suivi de pharmacovigilance. Nous avons notamment interrogé l'ANSM dans le cadre du suivi depuis l'indication dans le syndrome de Dravet. Ce qu'il s'est passé depuis, c'est qu'il y a eu l'ajout d'événements indésirables d'hypertension artérielle pulmonaire, et notamment le PRAC qui, suite à des événements indésirables post-commercialisation, a identifié un surrisque important potentiel vasculaire et l'ajout d'événements indésirables d'agressivité.

Je vous ai rappelé les risques importants potentiels dont la valvulopathie cardiaque et je laisserai tout à l'heure le Professeur Daubert évoquer la tolérance cardiaque. Pour rappel, il y a une enquête nationale de pharmacovigilance avec de nouveaux signaux pour les effets psychiatriques et un possible risque de péricardite et donc un souhait de poursuivre cette enquête.

Il y a également une comparaison indirecte qui a été déposée par le laboratoire versus le cannabidiol et là, je laisserai également Corinne Alberti rapporter ses conclusions sur cette comparaison.

En conclusion, les points de discussion sur ces données sont que :

- cette étude a été réalisée versus placebo dans un contexte de pharmacorésistance aux autres traitements antiépileptiques ;
- on ne dispose pas de comparaison de la fenfluramine en association à un antiépileptique versus une autre association d'antiépileptique disponible ;
- les données versus placebo d'efficacité sont limitées à court terme, l'analyse principale à 14 semaines ne permettant notamment pas d'évaluer l'impact du traitement sur la détérioration neurocognitive et le développement psychomoteur ;
- nous ne disposons pas de données robustes de qualité de vie ;
- il y a des incertitudes sur la tolérance à long terme.

Je laisse donc la parole à notre expert externe, le Professeur Milh.

M. le Pr MILH.- Merci beaucoup. Je suis neuropédiatre épileptologue. Je suis coordinateur du Centre de référence épilepsies rares de Marseille. Je vais commencer par deux mots sur cette pathologie du syndrome de Lennox-Gastaut qui est forme rare d'épilepsie et une des formes les plus sévères d'épilepsie qui a été décrite à Marseille par le Professeur Gastaut et le Docteur Dravet. C'est une épilepsie qui débute généralement dans l'enfance.

Une des premières difficultés qu'on a quand on parle de ce syndrome, ce sont des caractéristiques qui se construisent avec le temps et avec le développement de l'enfant, et on peut rarement faire une annonce diagnostique du syndrome de Lennox-Gastaut dès la première crise ou même après les premières semaines de début de l'épilepsie. En fait, on a la

construction et l'enrichissement des anomalies épileptiques qui nous font porter le diagnostic de syndrome de Lennox-Gastaut parfois six mois après le début de l'épilepsie, parfois plusieurs années après.

Les critères diagnostiques ne sont pas très évidents à poser et nécessitent une expertise. En fait, c'est une association de divers types de crises, en particulier des crises qui sont obligatoires pour le syndrome, que l'on appelle des absences atypiques qui sont caractérisées par des ruptures de contact et des anomalies spécifiques à l'électroencéphalogramme, qu'il faut pouvoir enregistrer chez des patients qui sont agités, qui sont déficients — cela nécessite une équipe pluridisciplinaire et qui connaît bien le syndrome —, et puis des crises toniques qui sont ces fameuses crises contre lesquelles on veut se battre parce que ce sont des crises qui peuvent entraîner des chutes extrêmement brutales et traumatisantes.

Par ailleurs, il y a aussi des crises qui sont fréquemment retrouvées dans ce syndrome, des chutes atoniques, donc des crises qui sont responsables de chutes, mais de manière un peu moins brutale et donc un peu plus faciles à parer, et des crises généralisées tonico-cloniques. Il y a aussi des enfants qui font des crises focales.

Les anomalies à l'EEG ne sont pas toujours faciles à détecter, parce qu'il faut avoir un peu de sommeil pour être caractéristiques. Je vous parle de cela parce que dans les essais, évidemment, les investigateurs sont très à cheval sur ces critères et dans la vraie vie, ce n'est pas toujours très facile d'être absolument certain que les patients ont vraiment ces critères parce que des pointes-ondes bifrontales à la veille chez des patients qui, quand ils dépassent l'âge de 10 ans ne tiennent pas en place et peuvent être agressifs, ce n'est pas facile. Il y a également les rythmes rapides au sommeil et là aussi, obtenir du sommeil chez des patients lourdement handicapés, cela veut dire avoir la possibilité d'enregistrer sur des nuits des patients, ce qui n'est pas le cas de tous les centres.

Le handicap intellectuel est constant. Il n'est pas du tout corrélé à la fréquence des crises. C'est surtout un trouble du neurodéveloppement avec des comorbidités, donc des déficiences intellectuelles et des crises, et la relation entre les deux est assez complexe. On ne peut pas dire que régler le problème des crises règle le problème de la déficience intellectuelle et des troubles du comportement des patients.

Encore une difficulté par rapport au syndrome de Dravet, c'est qu'il y a une étiologie et des causes extrêmement hétérogènes. Plusieurs centaines de gènes peuvent donner un syndrome de Lennox-Gastaut et plusieurs dizaines de causes possibles acquises, constitutionnelles, malformatives, classiques précoces, peuvent donner, comme complication, un syndrome de Lennox-Gastaut.

En ce qui concerne la stratégie thérapeutique, je veux dire en deux mots qu'il n'y a pas de recommandation consensuelle pour le traitement des crises dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Ce sont des recommandations d'experts et la difficulté vient du fait que beaucoup de médicaments n'ont pas été vraiment évalués dans ce syndrome, en particulier les plus anciens ou ceux pour lesquels il n'y avait probablement pas d'intérêt pour le laboratoire à le faire. En première ligne, le consensus est d'utiliser des traitements qui sont valables dans les épilepsies généralisées, des traitements forts, en tout cas qui ont montré une efficacité importante dans

des crises, puisque ce sont des patients sévères, donc le valproate de sodium qui est vraiment la base du traitement de ce syndrome, la lamotrigine et le clobazam.

En deuxième ligne, j'ai mis des traitements qui pour certains ont été évalués dans cette pathologie parce que le fait d'avoir été évalué nous aide quand même à les utiliser. Il s'agit du cannabidiol, du topiramate, de la rufinamide. Je ne pense pas que le zonisamide ait été évalué.

En troisième ligne, il a actuellement des traitements qui, pour certains ont été évalués comme le felbamate, mais qui ont un profil de tolérance un peu plus complexe à manier. Le felbamate comporte un risque important d'agranulocytose qui fait que ce sont des enfants chez qui on fait des prises de sang tous les 15 jours, et il y a le pérampandol, mais on n'a pas vraiment de données robustes pour son évaluation dans le syndrome.

En quatrième ligne, il y a des propositions de traitements non médicamenteux. Je vous en ai parlé parce que ce sont des patients qui peuvent être tellement graves et qui peuvent faire tellement de chutes, qui peuvent tellement se blesser, qu'on peut être amené à leur proposer des chirurgies même quand on n'est pas dans le curatif. Il y a la coelomotomie, l'ablation du corps calleux, la mise en place d'une stimulation du nerf vague, un régime cétogène qui peut parfois permettre de passer des caps difficiles, et des stimulations cérébrales profondes. Quelques fois, ce sont des enfants pour lesquels on peut proposer des cortectomies quand on a des liaisons étendues, et même des hémisphérotomies.

Ce qui caractérise l'épilepsie de ces patients, c'est que les traitements médicamenteux ont une efficacité souvent incomplète et transitoire et que, comme on a pu le voir dans les essais, ce sont des enfants qui sont souvent en polythérapie. La moyenne d'un traitement de syndrome de Lennox, c'est trois médicaments.

Les recommandations incluent actuellement bien sûr toutes les prises en charge des comorbidités qui sont nombreuses, en particulier les troubles du comportement. Ce sont des enfants qui dorment mal, des enfants qui sont très agités, qui peuvent être impulsifs et agressifs et dont il faut s'occuper à ce niveau-là parce que cela impacte presque autant la qualité de vie que les crises.

Je n'en ai pas parlé mais on a vu des exemples dans les essais du fait qu'il y a un risque de SUDEP qui est nettement accru dans cette population et on a régulièrement dans nos cohortes de patients ou dans les essais des SUDEP, donc des morts inexpliquées qui sont quand même attribuées de manière très probable à la survenue d'une crise, en particulier au sommeil.

On n'a pas d'étude comparative, mais on a des comparateurs pertinents. On a des traitements qui ont été développés un peu selon le même mode : la rufinamide et surtout le cannabidiol récemment. On peut dire que le besoin médical actuel est partiellement couvert. On a quand même de quoi traiter ces patients, mais on ne peut pas dire qu'on ait des traitements qui soient complètement transformatifs et de manière prolongée à ce jour.

En ce qui concerne le FINTEPLA, la représentativité de la population étudiée me paraissait bonne. En tout cas, je pense qu'il s'agissait de patients réellement porteurs de syndrome de Lennox-Gastaut tel que cela peut être consensuel dans les différentes équipes. Encore une

fois, je pense que dans la vraie vie, c'est difficile pour certains patients de s'en assurer parce qu'il faut avoir plusieurs EEG, comprenant du sommeil. C'est surtout cela la difficulté.

Il n'y avait pas de comparateur donc c'était versus placebo. Le critère de jugement principal, ce sont des critères qui sont largement utilisés dans ce type d'épilepsie. Les crises avec chute, ce sont celles qui posent problème dans le quotidien des patients. Les critères secondaires me paraissaient aussi intéressants, les autres types de crises en particulier.

Concernant la quantité d'effet observé, je ne sais pas si c'est un terme qui s'utilise, et disons que je n'ai pas l'habitude de ce vocabulaire, mais ce que l'on peut dire, c'est que l'effet n'a paru quand même assez modeste, à la fois si on compare la quantité d'effet du FINTEPLA dans le syndrome de Dravet, qui est nettement plus important, et si, objectivement, on regarde ce que cela change pour la vie quotidienne des patients, puisqu'on a 25 % de réduction de la fréquence des crises avec chute en moyenne, ce qui ne veut pas dire grand-chose dans le quotidien des patients. Un patient qui fait 8 chutes par jour ou 7 chutes par jour au lieu de 10, cela ne va pas trop lui changer la vie.

Il n'y a que 10 % des patients qui ont une réduction de plus de 75 % de la fréquence des crises avec chute. 50 % cela commence déjà à être significatif, mais 75 % de réduction de la fréquence des chutes, cela commence vraiment à vouloir dire quelque chose.

J'ai pu voir aussi dans cette étude, en ce qui concerne les crises généralisées, qui entraînent aussi des chutes, mais qui sont des crises souvent plus longues, avec des secousses, on avait une réduction importante puisqu'en moyenne on avait 50 % de réduction de la fréquence de ces crises.

Dans les études, on n'a pas identifié de problème majeur en termes de tolérance. Effectivement, la SUDEP survient dans le groupe traité. On a l'habitude, dans les essais pour des épilepsies aussi sévères, de voir des SUDEP, mais c'est plutôt dans les groupes placebo qu'on les voit. Cela a fait l'objet d'une réflexion sur le caractère éthique ou pas d'exposer ces patients aussi graves à des placebo pendant aussi longtemps. Là, il se trouve que c'est dans le groupe traité qu'il y a eu la SUDEP.

En conclusion, je trouve qu'il y a un apport thérapeutique indéniable puisqu'il y a quand même une réduction de la fréquence des chutes, mais cet apport ne permet pas non plus de se dire qu'on a un traitement qui va changer la vie des patients, en tout cas pour la majorité d'entre eux.

On a quand même 10 % de patients qui semblent répondre de manière vraiment très intéressante à ce médicament. L'impact sur la qualité de vie, en tout cas si l'on en croit l'impression générale des médecins et des care-givers, a l'air d'être modeste. En ce qui me concerne, j'ai trouvé que la place du médicament serait peut-être une place avant des techniques de chirurgie qui sont très lourdes, mais peut-être après des traitements qui, sans être forcément beaucoup plus efficaces, ne posent peut-être pas les bonnes questions en termes de surveillance cardiologique qui, dans cette population, s'avère quand même compliqué à organiser.

Encore une fois, ce sont des patients qui ne sont vraiment pas faciles à suivre, qui bougent beaucoup et qui ne sont pas du tout accessibles à une demande de rester calmes, même pendant quelques secondes ou quelques minutes.

J'ai l'impression que dans la population cible il y a une sous-population qui semble vraiment bien répondre, ce sont les patients qui ont un syndrome de Lennox-Gastaut avec des crises généralisées prédominantes parce que sur le critère secondaire de crises généralisées, on avait une réponse qui était vraiment très importante versus placebo.

Les recommandations particulières, je pense que cela a été dit, c'est de mettre en place une surveillance post-AMM, en particulier pour la tolérance, et si on y arrive aussi pour les données d'efficacité à plus long terme parce que vraiment, dans cette forme d'épilepsie, c'est ce qui pêche beaucoup. On a beaucoup d'études à court terme. Concernant l'efficacité à long terme, c'est sûr qu'exposer des patients au placebo c'est difficile. Malheureusement, les études versus un autre médicament n'ont pas l'air d'intéresser grand monde et pourtant, je pense que ce sont des études qui sont vraiment pertinentes sur le plan clinique donc au moins pour la tolérance, et si possible pour l'efficacité.

Il me semble que pour la sécurité des patients et pour une bonne évaluation, c'est une prescription qui doit vraiment être encadrée et limitée aux centres qui ont des capacités de pouvoir enregistrer ces patients pour faire des diagnostics avérés de syndrome de Lennox-Gastaut et qui ont des capacités humaines pour suivre correctement l'efficacité et la tolérance des patients. Nous avons la chance en France d'avoir des organisations qui couvrent assez bien le territoire national en centres de référence et de compétence épilepsies rares et je pense qu'il peut être tout à fait pertinent de s'appuyer sur ces centres.

Voilà ce que je voulais dire.

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

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT. - Bonjour à tous. Je rappelle que nous avons déjà largement discuté la toxicité cardiovasculaire potentielle de FINTEPLA lors de la première demande de remboursement dans le syndrome de Dravet en 2022 et nous avons bien compris qu'il s'agissait d'un problème toujours très sensible en France.

Le schéma de ma première diapositive est là pour rappeler que la DL-fenfluramine appartient à la famille des fenfluramines apparentés qui ont été rendus responsables chez l'adulte de graves complications cardiovasculaires, en particulier d'HTAP et plus fréquemment de valvulopathies fuyantes, essentiellement dans le cœur gauche. Tous ces produits ont en commun d'être métabolisés en norfenfluramine, qui est un puissant activateur des récepteurs 5-HT_{2B} à la sérotonine et, de ce fait, un puissant agent fibrosant.

Avant l'utilisation chez l'enfant dans le syndrome de Dravet puis aujourd'hui le syndrome de Lennox-Gastaut, ces complications cardiovasculaires n'avaient pas été décrites chez l'enfant. Il faut dire que ces produits n'avaient pas d'AMM et donc, en théorie, n'étaient pas prescrits. En fait, des cas de valvulopathie ont été rapportés dès la fin des années 1990 avec DL-fenfluramine chez de jeunes adultes qui avaient débuté un traitement pour obésité hors AMM dès l'adolescence.

Dans les indications 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. En fait, rapportée au poids corporel, la dose recommandée chez l'enfant est très voisine voire même légèrement supérieure à celle qui avait été rapportée chez les adultes obèses qui ont développé une valvulopathie.

Enfin, il faut rappeler que le délai moyen de ces complications cardiovasculaires chez l'adulte est très long entre le début du traitement et l'identification de la complication. Je rappelle pour mémoire, que dans le registre MEDIATOR, le délai moyen était de 71 mois. Cela souligne la valeur 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 que nous n'avons pas lorsque nous avons discuté du Dravet.

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 des suivis échocardiographiques puisqu'ils ne comportent 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 avait été réalisé à une date très variable selon les patients, soit pendant la période de double aveugle soit pendant la phase d'extension.

Dans ces limites, un taux plus élevé de fuites mitrales ou aortiques a été observé dans le bras FINTEPLA par rapport au placebo, mais il s'agissait pour la plupart de fuites mitrales minimales, comme on dit de traces de fuites mitrales qui en fait n'ont pas de valeur pathologique puisqu'on sait qu'on en retrouve jusqu'à 90 % dans une population adulte normale. Par contre, les fuites aortiques dites physiologiques sont beaucoup plus rares (moins de 10 % dans la population adulte normale), et c'est peut-être déjà un signal dans cette étude sur FINTEPLA d'avoir observé un doublement de l'incidence des fuites aortiques qui n'avaient pas été détectées dans ces études en double aveugle de cas d'HTAP.

De quelles données de pharmacovigilance dispose-t-on aujourd'hui ? Les données du registre échocardiographique français mis en place par l'ANSM en 2022 ne sont pas encore exploitables. Le comité de projet a parlé de quelques cas de péricardite, mais qui ne peuvent être logiquement attribués à la prise de FINTEPLA. Les données actuellement utilisables sont donc celles du PRAC qui concernent uniquement des patients Dravet, qui a comptabilisé 12 cas d'anomalies valvulaires, avec une fuite mitrale ou aortique de grade 1 ou 2 et/ou un épaississement valvulaire. Parmi ces 12 cas, 4 ont été adjudiqués comme possiblement en rapport avec l'exposition à FINTEPLA. Les patients avaient entre 6 et 26 ans et la durée d'exposition allait jusqu'à 6 ans.

En ce qui concerne l'HTAP, 4 cas ont été rapportés dont un enfant de 4 ans traité depuis 22 mois, adjudiqués comme liés à FINTEPLA et validés par le CHMP. Fait intéressant, l'évolution a été régressive après arrêt du traitement. Cette observation actuellement unique est quand même importante puisqu'elle confirme la possibilité de toxicité cardiovasculaire de la DL-fenfluramine chez l'enfant aux doses recommandées dans l'indication clinique. Elle est importante aussi parce qu'elle suggère une possible réversibilité en cas de diagnostic et d'arrêt précoce du traitement.

En conclusion, le risque d'HTAP est démontré même si sur les données actuelles il apparaît faible. Le risque de valvulopathie demeure putatif, mais le délai de suivi reste insuffisant pour conclure. Si le bénéfice clinique attendu est significatif, ce que suggère le Professeur Milh, il n'apparaît pas déraisonnable de donner un avis favorable au remboursement dans cette indication nouvelle, mais clairement, 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, dans ce cas, de discuter de l'opportunité d'un arrêt de traitement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Jean-Claude. Corinne ?

Mme le Pr ALBERTI, membre de la CT.- J'ai eu à regarder la méta-analyse en réseau. Pour faire assez vite, c'est une méta-analyse en réseau qui a suivi les standards de la méthodologie telles qu'ils sont recommandés. Les méthodes qui étaient prévues d'être utilisées et qui ont été utilisées étaient tout à fait standard et reposaient sur des références bibliographiques acceptables. Bien sûr, ce travail reste limité parce que très peu d'études étaient disponibles et finalement, toutes les hypothèses liées à cette méta-analyse n'ont pas pu être vérifiées, avec une hétérogénéité en termes d'inclusion et de critère d'efficacité qui fait que, sur les 13 essais cliniques qui ont été retrouvés, seulement 9 ont pu être exploités du fait de la disponibilité des données.

Les essais ont simplement comparé le FINTEPLA avec le cannabidiol selon deux doses, 10 milligrammes et 20 milligrammes. La plupart des réseaux ne comprenaient que deux études et la comparaison était seulement possible contre placebo directement, et la comparaison entre les molécules elles-mêmes a été basée sur l'analyse des supra. Cela confirme que la molécule est efficace contre placebo selon des critères dont la validité pourrait sûrement être critiquée par notre expert. Par contre, en termes d'analyse de supra, ils positionnent fenfluramine meilleure que le cannabidiol sur la plupart des critères.

En termes d'effets secondaires, il n'y a pas de différence notable, cela va tantôt dans un sens et tantôt dans l'autre, mais bien sûr, la validité de l'analyse reste très limitée puisque très peu d'études ont pu être incluses, avec très peu de patients, avec une variabilité de la réponse au placebo selon les études qui est aussi liée à l'effet temps et à l'inclusion des études au cours du temps. Il n'a pas pu y avoir d'ajustement sur les covariables pertinentes ni sur les modificateurs de traitement. Il y a beaucoup d'analyses, certaines hypothèses de l'analyse en réseau n'ont pu être vérifiées et il y avait une certaine variabilité de la définition de ce qu'on appelait des [inaudible 3:48:03].

Globalement, l'analyse montre que la fenfluramine est efficace contre placebo et pourrait être supérieure au cannabidiol, mais compte tenu de la qualité des données et des analyses, ceci est très limité en termes de niveau de preuve.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. J'ai deux questions très pratiques pour Monsieur Milh. Est-ce qu'actuellement ces patients sont saisis dans BaMaRa de manière exhaustive ? Ma deuxième question est rapide, mais importante et surtout en écho avec ce que vient de dire Corinne Alberti. Comment le positionnez-vous par rapport à EPIDYOLEX ?

M. le Pr MILH.- Pour la première question, la réponse est oui, de manière exhaustive dans les centres de référence épilepsies rares et de manière peut-être un peu moins exhaustive dans les centres de compétence qui n'ont pas l'obligation de les saisir. Pour répondre à la deuxième question, je ne peux pas vous répondre facilement parce qu'on dispose de l'AMM de l'EPIDYOLEX dans le syndrome de Lennox-Gastaut, mais ce n'est pas le cas pour la fenfluramine.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai.

M. le Pr MILH.- Ce que je peux dire, c'est que dans le syndrome de Dravet il y a une efficacité très importante de la fenfluramine qui se voit dans les essais et qui se voit dans la vraie vie. C'était vis-à-vis de cela que j'avais donné ce terme. On n'a pas l'impression que ce soit la même efficacité dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Nous aurions bien aimé parce que pour le coup, la fenfluramine dans le syndrome de Dravet, cela peut vraiment être transformatif.

En connaissant tous les essais, j'étais intéressé par le fait de pouvoir essayer de comparer des études contre placebo et de voir. En les lisant, j'avais l'impression qu'en termes de nombre de patients avec une très bonne réponse, c'est-à-dire plus de 75 % de réduction des crises, on était peut-être un peu supérieur avec le cannabidiol.

C'est vrai que c'est un paramètre qui pour nous est assez significatif sur le plan de la vie quotidienne des patients. Encore une fois, je ne sais pas comparer deux études versus placebo qui ne sont pas exactement avec les mêmes typologies de patients et le même nombre de personnes. Là, c'est vrai que je n'ai pas la vraie vie pour répondre à cette question parce que nous n'avons pas de recul sur la prescription dans le cadre de l'AMM de la fenfluramine dans le syndrome de Lennox-Gastaut.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la commission d'indication.- Merci à vous. J'avais deux questions eu égard au libellé de l'AMM et du RCP. La première est la suivante. Ne faudrait-il pas restreindre l'utilisation, même si j'ai bien compris que c'était des centres experts ? Parce que l'AMM est quand même assez large. Je pense que vous l'avez tous en tête. C'est le traitement de Lennox-Gastaut, globalement, en association à d'autres médicaments antiépileptiques chez les enfants de 2 ans et plus. Vous avez bien dit que c'était chez les patients multiréfractaires avant traitement chirurgical avec d'ailleurs des interventions qui sont assez impressionnantes.

Ma deuxième question était une question plus pour l'ANSM. Je ne sais pas si elle est présente, mais quand on entend l'excellente présentation de Jean-Claude Daubert, on est aussi impressionné par les effets indésirables potentiels connus chez l'adulte dans d'autres indications, mais rapportés aussi chez l'enfant et le RCP n'en fait absolument pas mention, y compris dans les effets indésirables. Je pense qu'il y a une extrapolabilité qui est complète chez les populations adultes et l'enfant. C'est une HTAP qui survient sous traitement. Est-ce un événement indésirable attendu ? Il y a une valvulopathie. Je ne sais pas si les collègues de l'ANSM sont là pour répondre à cette deuxième question.

Je ne sais pas si le Professeur Milh veut répondre sur la première question sur l'indication de l'AMM. Est-ce qu'il faut restreindre dans nos votes ?

M. le Pr MILH.- En tout cas, sur le modèle de ce qui est fait dans le Dravet, il me semble que c'est restreint. C'est-à-dire que c'est quand même une prescription qui est surveillée et qui se fait dans le cadre des centres de référence et de compétence et cela me semble être un bon modèle. Après, en termes de ligne, c'est difficile de parler de lignes de traitement.

Vous avez vu que dans la première ligne, j'en ai déjà mis trois. Il me semble que ce n'est pas raisonnable de passer au traitement comme le FINTEPLA sans avoir validé que les traitements de la première ligne, voire de la deuxième, ont été essayés parce que ce sont des traitements qui, en termes de sécurité, semblent un peu moins poser de questions. Il me semble qu'on est dans un syndrome qui est réfractaire aux traitements habituellement utilisés jusque-là.

Je dis ça parce qu'encore une fois, dans le syndrome de Dravet c'est beaucoup moins choquant, même s'il y a des effets secondaires potentiels, dans la mesure où c'est un traitement qui a une efficacité qui n'est pas comparable aux autres médicaments.

Là, on n'est pas dans ce cadre. On est dans une efficacité qui me semble — et je parle sous couvert de Madame Alberti — globalement assez comparable à ce qui a été évalué. Je suis content d'apprendre que c'est peut-être un peu supérieur, tant mieux pour les patients, mais on est globalement dans des choses assez comparables et tant qu'on n'a pas les idées claires sur la sécurité, il me semble qu'il est plus raisonnable de bien contrôler les choses.

Il y a quelque chose dont nous n'avons pas parlé, qui est très présent dans les études et qui est avéré maintenant qu'on a l'AMM dans le Dravet. C'est la diminution de l'appétit. Ce n'est pas très compliqué de surveiller le poids des patients, mais en tout cas, c'est vraiment très important de le faire. On a un sujet à ce niveau-là, en termes de maintien d'un appétit correct et d'une bonne croissance staturopondérale chez des enfants qui peuvent être petits quand ils le prennent. Si on le débute à 3 ou 4 ans, on a une croissance à surveiller.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jacqueline, veux-tu intervenir sur la deuxième question ?

Mme HADDAD, pour l'ANSM.- Je veux bien que Jean-Christophe précise sa question.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Il y a un résumé des caractéristiques de produit qui est spécifique au Lennox-Gastaut et au Dravet. On est bien d'accord par rapport à ça. C'est un RCP qui est basé spécifiquement sur ces épilepsies rarissimes.

Il est donc bien stipulé que les effets indésirables ne sont pas parfaitement évalués parce que le nombre de patients exposés est peu important, mais pour autant, entre la pharmacovigilance rapportée par Jean-Claude Daubert d'une part et ce que l'on connaît de cette molécule dans d'autres indications et eu égard du passé, je suis étonné qu'il n'y ait pas de mention spéciale en disant que c'est une molécule qui est à risque d'hypertension artérielle pulmonaire, qui est une maladie gravissime, de valvulopathie qui est malheureusement aussi une complication sévère. Cette mention n'est pas présente.

Mme HADDAD, pour l'ANSM.- Excusez-moi, mais dans le RCP, dans la rubrique 4.4 « mises en garde spéciales et précautions d'emploi », il est mentionné l'hypertension artérielle pulmonaire.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est une lecture qu'on peut peut-être avoir ensemble. Peut-être que c'est moi qui ai une lecture en zig-zag puisque je viens d'en prendre connaissance, mais on a l'impression que le risque n'existe pas ou n'est pas avéré chez les enfants, un peu comme une black box pour la FDA. En gros, on dit qu'il n'y a pas de cas chez les enfants. Jean-Claude, je crois que tu as donné une casuistique qui était différente et ce n'est pas rapporté dans les effets indésirables. Si vous scrollez vers le bas, vous n'avez pas cela.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Le seul cas validé actuellement par le CHMP est le cas d'hypertension artérielle pulmonaire et comme l'a signalé Madame Haddad, il apparaît maintenant dans les RCP, comme apparaissent aussi les précautions d'emploi et la nécessité d'un suivi échocardiographique avec même une évolution récente puisqu'il est dit maintenant qu'en cas d'arrêt du traitement, un contrôle échocardiographique doit être réalisé dans les 6 à 12 mois qui suivent l'arrêt de façon à détecter l'apparition secondaire d'anomalies. En lisant les RCP, je n'ai pas eu de récrimination particulière.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Dans les tables, vous le voyez apparaître ? Je me mets dans la peau du clinicien que j'étais il n'y a pas si longtemps, avant d'être formé aux médicaments, ce sont des lectures qui sont en zig-zag. Ce sont des documents qui sont complets et parfaits, mais les gens vont scroller vers le bas.

Mme HADDAD, pour l'ANSM.- Je vois ce que vous voulez dire, c'est au niveau du tableau 4 de la page 11 où il n'est pas mentionné au niveau de ce tableau. C'est quelque chose que je ferai remonter. Je poserai la question parce que ce tableau relève peut-être de ce qui a été observé dans le cas des essais cliniques.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Bien sûr parce que c'est vraiment comme ça qu'est tourné le texte. Je comprends très bien votre position, Madame Haddad, mais je voulais vous en faire part.

Mme HADDAD, pour l'ANSM.- J'ai bien noté la remarque et vos observations là-dessus. Je tiens juste à préciser, comme cela avait été fait pour le syndrome de Dravet, que la France avait émis une position divergente sur ce dossier.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est-à-dire ? Pouvez-vous préciser un peu ?

Mme HADDAD, pour l'ANSM.- Elle avait émis une position divergente par rapport à l'opinion favorable qui avait été émise lors de l'extension d'AMM.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous prenons une dernière question d'Étienne. Je suis désolé pour Géric et Dominique.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- J'avais une question pour Monsieur Milh. J'ai bien compris que dans la stratégie thérapeutique vous avez détaillé qu'il y avait plusieurs lignes de traitement. Pour vous, les critères qui définissent l'échec d'une ligne et la nécessité de passage à une autre ligne sont-ils des critères qui sont consensuels ? Est-ce que cela correspond aux critères de jugement de l'étude ?

Est-ce qu'avoir un enfant qui a une réduction de 50 % de crises, mais qui continue à avoir beaucoup de crises, cela ne justifie pas de passer à une ligne supérieure ? En d'autres termes, le critère de jugement de l'étude est-il vraiment un critère de succès et de ne pas avoir besoin de la ligne suivante, notamment, si j'ai bien compris, une chirurgie lourde ? Peut-on se baser sur ce critère-là pour évaluer le médicament ?

M. le Pr MILH.- Merci pour cette question. Je pense effectivement que c'est un critère assez pertinent pour cela. Un médicament qui aboutit à une diminution de plus de 50 % de la fréquence des chutes, on va considérer qu'il a une utilité. C'est bien le problème dans le syndrome, si ce n'est que 50 %, ce n'est pas tout à fait satisfaisant et cela veut donc dire qu'il a une utilité, mais qu'il n'est pas suffisant et qu'on va devoir en ajouter un autre.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Donc tout le monde ou presque arrive à la fin de toutes les lignes, en fait ?

M. le Pr MILH.- Pas tout le monde, mais disons que cela va très vite d'arriver aux trois premiers médicaments et comme on ne peut pas non plus mettre les patients sous cinq ou six médicaments, on fait ensuite des arbitrages dans les remplacements que nous faisons pour que les patients restent sous trois, quatre ou cinq médicaments maximum en co-médication.

Effectivement, s'il y a une réponse de plus de 50 %, on considère qu'on le met dans la case des médicaments utiles et souvent pas suffisants. Pour chaque traitement, il y a entre 10 % et 25 % des patients pour lesquels on a une réponse vraiment supérieure et qui est suffisante pour ne pas passer à la ligne d'après.

C'est même le cas dans les études à court terme. Dans la fenfluramine, c'est aux alentours de 10 %. Dans le CBD, c'est un peu plus. Dans l'INOVELON, je crois que c'était aux alentours de 10 % aussi.

À force de chercher, on finit par arriver à trouver un équilibre qui est que les chutes deviennent rares, et je ne vous parle même pas des autres crises pour lesquelles ce sont des critères de jugement secondaires, des absences atypiques qui n'entraînent pas de chute. Quelques fois, on prend le parti de ne pas s'y attaquer.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- D'accord, donc un traitement vraiment suffisant pour ne pas passer à la ligne supérieure, c'est plutôt de ne plus avoir de chutes ou des chutes rares.

M. le Pr MILH.- Plus de 75 %. C'est pour cette raison que j'ai parlé de ce critère aussi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci bien. Merci, Monsieur Milh, pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée, au revoir.

(M. le Pr Mathieu Milh quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Aviez-vous des questions ou commentaires résiduels ?

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Je voulais évoquer le conditionnement. Je viens de lire un article très récent sur le conditionnement qui serait en seringues graduées en millilitres alors que les posologies sont en milligrammes. Apparemment, il y a des patients qui

auraient eu une surdose en raison de ces erreurs de posologie. Je voulais avoir une confirmation là-dessus parce que je sais que les laboratoires, au niveau des conditionnements, ne sont pas toujours raccord.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est déjà quelque chose que nous avons souligné à l'époque pour l'indication dans le Dravet, que les dispositifs avec les seringues sont gradués en millilitres là où la posologie est en milligrammes par kilogramme.

Dans le rapport conclusif du comité de pharmacovigilance de l'ANSM, il y a eu un cas de surdosage lié notamment à cette modification de conditionnement. Nous vous proposons donc de renouveler la recommandation que nous avons déjà faite à l'époque, et la minima, que ce soit bien libellé dans la prescription du prescripteur.

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

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Apparemment il y avait aussi la présence de seringues de différentes capacités dans le conditionnement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, il y a deux seringues.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Cela peut être une source d'erreurs aussi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le fait que nous ayons encore ce genre de problème n'est vraiment pas acceptable. Je crois que malheureusement, on ne peut pas y faire grand-chose.

Mme MASIA, pour la HAS.- Nous pourrions indiquer que les conditionnements sont inadaptés et il peut y avoir des sanctions financières derrière.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Très bien. Je ne comprends pas que ce genre de problèmes existent encore.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis totalement d'accord avec toi.

Je vous propose que nous votions.

Un chef de projet, pour la HAS.- Avant de passer au vote, dans les recommandations qu'on soulignait en fin de diapositive, si le médicament obtient un SMR suffisant, il y avait le fait que la place dans la stratégie thérapeutique soit réservée en option aux patients pharmacorésistants comme ce qui avait été fait pour EPIDYOLEX et c'était cohérent avec les données de l'étude clinique.

Nous vous proposons d'intégrer les patients du syndrome de Lennox-Gastaut dans la demande d'EPI qui avait déjà été faite à l'époque pour le Dravet. Nous nous interrogeons sur le registre maladie puisque nous avons fait la demande pour FINTEPLA dans le Dravet à l'époque, avec notamment l'option d'utiliser l'outil BaMaRa. J'ai l'impression que l'expert avait dit que les patients étaient suivis.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pas de manière exhaustive. Il y a deux façons d'être exhaustif, soit d'inciter à BaMaRa, dans tous les cas, soit inciter à ce qu'il y ait des RCP qui permettent de repérer des patients qui échapperaient à BaMaRa. Je pense que des RCP avec la filière me paraîtraient assez importantes. On dit que c'est le traitement d'avant-dernière ligne avant la chirurgie, cela ne me choque pas. Je ne sais pas ce que Michel en pense.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui. À ce moment-là, il faut imposer aux centres de compétence qu'ils fassent des RCP avec les centres de référence, mais je pense que dans ce contexte, cela peut être pertinent.

M. le Pr COCHAT, Président.- Quelle est la population cible, à peu près ? Tu ne te rappelles pas ? Je ne pense pas que ce soit des dossiers extrêmement fréquents.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, ce n'est pas fréquent. Il y a donc la recommandation sur le conditionnement.

Par contre, sur le souhait de l'expert de restreindre la prescription aux centres de référence, nous ne l'avons pas fait à l'époque pour le Dravet parce que le médicament, nous vous le rappelons, est intégré dans le cadre d'un programme d'accès contrôlé. C'est-à-dire qu'avec la prescription et la délivrance, il y a un numéro d'identification du patient, le médecin doit être enregistré avant que le médicament soit donné en pharmacie et il y a notamment un registre des échographies cardiaques. Dans ce registre-là, il faut qu'il y ait validation de la prescription par un centre de référence et puis ces patients sont tous vus. Dans le Dravet nous n'avions donc pas restreint cette recommandation de prescription donc nous vous proposons de ne pas le faire ici.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est peut-être discutable a posteriori pour le Dravet. Il me semble que nous aurions peut-être dû le faire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne sais pas. Il y a quand même une contrainte qui est forte sur le fait que la prescription est très contrôlée. Si, en plus, on demande à ce qu'il y ait une RCP, je pense que cela suffit, quand même.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bon. Jean-Christophe ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Avant le vote, je vois « revendication du laboratoire au même titre que ». On est d'accord que c'est versus placebo ? On ne se compare pas même de manière indirecte sur les propriétés attendues de ces deux molécules ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, il n'y a pas de comparaison. C'est versus placebo. Ce sera dans la stratégie, finalement. Nous vous proposons un alignement sur EPIDYOLEX qui avait un SMR important et une ASMR IV, et pas d'ISP.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Si, il y avait un ISP. Non ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, c'était formulé bizarrement dans le rapport du Bureau, mais il n'y avait pas d'ISP. C'était donc un SMR important, pas d'ISP et une ASMR IV. Je vous propose de voter pour un alignement ou pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 19 voix pour l'alignement et 1 voix contre.

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