



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 décembre 2025

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.

Audition - Inscription - LIKOZAM 1 et 2 mg/mL (CT-21373)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va reprendre. On fait rentrer le labo.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de départ.

(Didier Laurens, Dr Catherine Chiron et Dr Véronique Leblanc rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs, dames d'Advicenne. Merci de votre présence pour cette audition concernant LIKOZAM, qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Vous aurez 15 minutes pour votre présentation, ensuite 10 minutes d'échanges. Vous aurez un *timer* sur l'écran de Teams.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande d'audition concernant la seconde demande d'inscription de la spécialité LIKOZAM à base de clobazam en suspension buvable, concernant l'avis que vous avez rendu le 23 octobre dernier. Pour rappel, il s'agissait de la deuxième inscription, puisque la première inscription avait déjà été vue par la Commission en 2016.

Le médicament a trois indications : chez l'adulte dans le traitement symptomatique à court terme de l'anxiété sévère ; chez l'adulte atteint de schizophrénie ou autres troubles psychotiques pour la prise en charge des symptômes de l'excitation et de l'agitation ; enfin, chez l'adulte et l'enfant de plus de deux ans en association dans l'épilepsie pharmacorésistante.

Les données qui avaient été évaluées en 2016 pour la première indication d'anxiété étaient des données bibliographiques sur le clobazam comprimé et il y avait également une étude de bioéquivalence. La Commission a finalement octroyé dans cette indication un SMR important et une ASMR V par rapport à la spécialité URBANYL en comprimés actuellement disponible. Elle estimait qu'il n'y avait pas de comparaison d'efficacité entre le clobazam comprimé et cette nouvelle formulation de clobazam en suspension buvable.

Pour la seconde indication, chez l'adulte atteint de schizophrénie ou autres troubles psychotiques, il n'y avait pas de données déposées à l'époque, un SMR insuffisant a été octroyé par la Commission.

Dans l'indication d'épilepsie pharmacorésistante, on disposait de données chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, qui étaient également les données bibliographiques du clobazam comprimé et l'étude de bioéquivalence précitée. On avait également, chez l'enfant de plus de 2 ans, deux études randomisées en double aveugle, dont une étude de phase III versus placebo, qui avait inclus 238 patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut et avait démontré la supériorité du clobazam comprimé versus placebo sur la réduction de la fréquence hebdomadaire des crises avec chute à douze semaines. On disposait également des données d'ATU dans cette indication spécifique d'épilepsie pharmacorésistante pour le clobazam en suspension buvable. La Commission a octroyé au médicament un SMR important et une ASMR V dans la stratégie en cas d'échec de deux monothérapies, en considérant que

chez les plus de 6 ans, il n'y avait pas de comparaison versus le clobazam comprimé URBANYL actuellement disponible, et que chez les 2 à 6 ans, on n'avait pas de données d'efficacité du clobazam en suspension buvable.

En 2025, le laboratoire est revenu en demandant un périmètre très restreint de remboursement, uniquement chez les enfants de 2 à 6 ans dans des épilepsies pharmacorésistantes rares débutant dans les premières années du syndrome de Dravet et de Lennox-Gastaut. Ils avaient déposé des données de tolérance actualisées et des données qui n'avaient pas été retenues.

En termes de données d'efficacité, c'étaient des données de la littérature, trois méta-analyses qui portaient sur des analyses en sous-groupe selon l'utilisation concomitante ou non du clobazam et du cannabidiol au cours des études pivotales avec le cannabidiol. Il y avait cinq publications, une revue de méta-analyse et d'autres analyses post-hoc qui portaient sur des données déjà évaluées par la Commission. On avait également une autre enquête avait pour objectif d'évaluer l'expérience des patients et familles sur les différentes formes galéniques du clobazam, mais qui n'avait pas été détaillée compte tenu du caractère descriptif et des limites associées. Le laboratoire demandait un SMR important et une ASMR IV dans ce petit périmètre.

Finalement, en l'absence de nouvelles données pertinentes, la Commission a maintenu son évaluation de 2016 en octroyant toutefois un ISP dans la troisième indication d'épilepsie pharmacorésistante, prenant en compte le besoin d'avoir des formes galéniques adaptées aux plus jeunes à partir de 2 ans et le fait que le clobazam soit finalement la seule benzodiazépine recommandée en traitement de fond spécifiquement dans le syndrome de Dravet et Lennox-Gastaut, et que la seule spécialité actuellement disponible, URBANYL comprimé, était réservée aux plus de 6 ans.

Le laboratoire revient aujourd'hui, objet de l'audition, sur le niveau de SMR dans la première indication d'anxiété sévère, pour laquelle il n'avait pas demandé de remboursement, et sur le niveau d'ASMR dans l'indication d'épilepsie pharmacorésistante.

Simplement, un dernier point relatif au CCP, puisqu'il va y avoir des discussions sur l'ASMR. On vous avait listé les comparateurs dans la population plus jeune de 2 à 6 ans dans l'épilepsie pharmacorésistante. Pour voir le raisonnement, notamment sur l'octroi d'ISP, vous voyez dans ce tableau en haut les deux benzodiazépines disponibles, suivant les deux syndromes, syndrome de Lennox-Gastaut ou Dravet. Les coches vertes correspondent aux médicaments ayant une AMM et les petits R aux médicaments étant recommandés. Le clobazam était la seule benzodiazépine étant disponible, puisque le clonazépam, chez ces jeunes populations de patients, est uniquement réservé en traitement d'urgence.

Le laboratoire va notamment revenir sur deux molécules qui ont été vues récemment par la commission en 2020 et 2021, que sont le cannabidiol et la fenfluramine en solution buvable. Ils avaient été évalués avec des SMR importants et des ASMR IV, mais dans des périmètres restreints, soit de pharmacorésistance pour le premier, soit en dernier recours pour le second.

Je laisse la parole au laboratoire. Merci

M. Le Pr COCHAT, Président.-

M. LAURENS.- Merci beaucoup. Monsieur le Président, messieurs les vice-présidents, mesdames, messieurs, je suis le directeur général d'Advicenne depuis juin 2021. Nous vous remercions de nous permettre de développer une argumentation aujourd'hui devant la Commission. Les participants à cette audition sont le Docteur Catherine Chiron, neuropédiatre, qui présentera le volet médical et scientifique de notre demande, et en particulier la place de LIKOZAM dans la stratégie thérapeutique des épilepsies de l'enfant, et le Docteur Véronique Leblanc, directrice médicale d'Advicenne, qui participera à la séance de questions-réponses.

Nous avons sollicité une nouvelle évaluation du dossier LIKOZAM sur recommandation des autorités de santé, en particulier la Direction générale de la santé et le Comité économique des produits de santé. En effet, depuis la première évaluation, les stratégies de prise en charge de certaines épilepsies pharmacorésistantes, en particulier celles du syndrome de Dravet et du syndrome de Lennox-Gastaut, ont fortement évolué avec l'arrivée, comme il a été mentionné il y a quelques minutes, du cannabidiol et de la fenfluramine. Elles nécessitent aujourd'hui, selon nous et selon les autorités, une actualisation de l'avis de LIKOZAM qui datait de 2016.

L'objectif de cette audition est de clarifier notre demande en sollicitant une inscription sur les listes de Sécurité sociale et aux collectivités dans l'indication la plus pertinente de LIKOZAM, seule forme pharmaceutique de clobazam adaptée à l'enfant de moins de 6 ans, à savoir : un périmètre de l'AMM restreint au traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée, en particulier le syndrome de Lennox-Gastaut ou le syndrome de Dravet, en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de 2 ans et plus, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives ou, et c'est important, les enfants de 6 mois à 2 ans dans des situations exceptionnelles, comme le stipule l'AMM.

Dans les autres indications de LIKOZAM, nous sommes d'accord avec la commission pour accorder un SMR insuffisant dans le traitement à court terme de l'excitation et de l'agitation des adultes. Par ailleurs, nous sollicitons un SMR insuffisant dans le traitement de l'anxiété sévère de l'adulte.

Avant de nous concentrer sur les épilepsies, cette sollicitation de SMR insuffisant dans l'anxiété sévère de l'adulte est justifiée par une place de LIKOZAM dans la stratégie thérapeutique qui ne peut être identifiée et où le besoin médical est couvert, ce qui justifie cette demande de SMR insuffisant.

Je passe désormais la parole au Docteur Chiron pour le cœur de notre demande.

M^{me} CHIRON.- Je commence par cette indication relativement large dans les épilepsies qui concernent toutes les épilepsies pharmacorésistantes, partielles et généralisées, de l'adulte et de l'enfant à partir de 2 ans. Dans cette indication, les alternatives sont nombreuses. Vous les avez là, aussi bien les anciennes molécules à gauche que les nouvelles, qui toutes ont fait l'objet, pour les nouvelles, d'un essai randomisé contrôlé versus placebo en association et qui

toutes ont des formes liquides, donc des doses pédiatriques disponibles. J'insiste sur le fait que le clobazam n'a pas d'essai randomisé contrôlé dans cette large indication d'épilepsie.

La place de LIKOZAM dans la stratégie thérapeutique des épilepsies tout-venant, hors les deux sur lesquelles je vais insister maintenant, est minoritaire.

La première de ces deux, c'est le syndrome de Lennox-Gastaut. Dans cette épilepsie, il existe des alternatives. C'est ce que vous avez dans le tableau rouge en bas. On a plusieurs « nouveaux médicaments », qui ont tous fait l'objet d'un essai randomisé contrôlé versus placebo en association dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Le clobazam a lui aussi fait l'objet d'un RCT dans cette indication Lennox-Gastaut.

Le syndrome de Lennox-Gastaut est une épilepsie rare, très sévère, qui débute après l'âge de 2 ans, où il y a plusieurs types de crises, comme vous l'avez dit, avec des chutes en particulier, des troubles cognitifs très importants et comportementaux chez la quasi-totalité des malades. Le taux de mortalité est élevé.

Mais les dernières recommandations de la Ligue internationale contre l'épilepsie remontent à 2009, c'est-à-dire avant l'introduction des deux nouveaux antiépileptiques dont on parle, le cannabidiol et la fenfluramine, ce qui fait qu'actuellement, l'indication repose sur un consensus d'experts dans lequel la première intention est le valproate, qui n'a pas d'essai randomisé contrôlé dans l'indication, puis en seconde, la lamotrigine, et en seconde ou troisième, le clobazam. Je voudrais ajouter que depuis cette époque, on a des méta-analyses, en particulier en réseau, les fameuses NMA, qui montrent que, progressivement, le clobazam avance dans son indication, en seconde voire même dans la dernière qui date de 2025, en première intention, à la dose de 1 milligramme/kilo/jour, et en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité, 0,5 milligramme/kilo/jour, ce qui montre bien que mettre les doses les plus faibles possible est de plus en plus important.

La place de LIKOZAM dans cette stratégie particulière du syndrome de Lennox-Gastaut est importante, tout particulièrement chez les petits, entre 2 et 6 ans, avec la nécessité d'une forme liquide.

La troisième et dernière, c'est le syndrome de Dravet, qui est également une épilepsie rare et sévère, qu'on pourrait considérer comme une situation exceptionnelle. La grande caractéristique de cette épilepsie, c'est qu'elle commence très tôt, avant l'âge d'un an, chez un bébé qui est parfaitement normal et qui, malheureusement, dans 100 % des cas, va devenir très sévèrement retardé après l'âge de 2 ans. Les crises sont très particulières, en particulier dans cette période précoce, parce qu'elles sont très longues, sous forme d'état de mal convulsif, avec un risque important, en particulier de mortalité. Puis, progressivement, après 2-6 ans, la durée des crises diminue et les crises sont moins fréquentes, mais elles restent pharmacorésistantes, puisqu'on ne connaît aucun adulte sans crise. Maintenant, on connaît des adultes Dravet qui ont 30-40 ans. La mortalité est élevée, d'une part à cause des états de mal convulsif, mais aussi à cause des SUDEP et des morts inexplicables.

Tout ça est bien connu, même sur le plan épidémiologique maintenant, bien que ce soit une épilepsie rare, grâce à une énorme méta-analyse qui fait près de 10 000 patients, dans laquelle

on voit bien que la période vraiment critique de cette épilepsie, c'est l'enfant jeune, avant 6 ans et tout particulièrement avant 2 ans.

Il existe heureusement, et on a beaucoup de chance pour ça, trois médicaments qui ont l'AMM dans cette épilepsie, en association : le stiripentol depuis déjà presque 20 ans, et très récemment, le cannabidiol et la fenfluramine. J'insiste sur le fait que ces médicaments ont été développés en association, et beaucoup en association avec le clobazam. D'ailleurs, les deux premiers, le stiripentol et le cannabidiol, n'ont l'AMM qu'avec l'association au clobazam. D'autre part, le stiripentol est le seul qui ait l'AMM avant l'âge de 2 ans dans cette épilepsie, dans cette période difficile.

Voilà le consensus qui est récent de la Ligue internationale : première indication Valproate, et très vite, on est là avant 1 an, quelques fois 6 mois, stiripentol et clobazam, voire fenfluramine, mais la fenfluramine à partir de l'âge de 2 ans seulement.

Pourquoi cette association avec le clobazam ? C'est parce qu'il y a des interactions pharmacocinétiques. Le stiripentol et le cannabidiol sont tous les deux des inhibiteurs de cytochrome, en particulier du 2C19, qui est le cytochrome principal de l'élimination du clobazam. L'association va donc entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de clobazam et de norclobazam, qui est le métabolite actif, dès qu'il y a une adjonction de stiripentol ou de cannabidiol au clobazam. C'est bien montré. La place de LIKOZAM dans cette stratégie thérapeutique du syndrome de Dravet est majeure pour toutes ces raisons. En particulier entre l'âge de 2 et 6 ans, on a besoin d'une forme soluble liée à l'âge. Elle est tout à fait primordiale dans cette situation exceptionnelle au sein de toutes les épilepsies entre 6 mois et 2 ans, pour les petits poids.

D'une part, l'efficacité est meilleure avec le clobazam que sans clobazam, et d'ailleurs, ça a été prouvé dans les essais : le stiripentol et le cannabidiol ont tous les deux l'AMM en association avec le clobazam. Mais cette interaction entraîne également des effets indésirables de surdosage en clobazam, de sorte qu'il a été bien montré dans les essais qu'il faut que la dose de clobazam soit diminuée, adaptée, d'au moins la moitié. Vous imaginez bien qu'avec des poids d'enfants petits, on a besoin d'avoir un produit qui permette cette adaptation de doses et qui soit liquide, LIKOZAM est particulièrement adapté à cet usage.

Pour corroborer tout cela, on a cette enquête qui n'a pas été bien détaillée dans le dossier et que vous n'avez pas retenue, mais qui est tout de même une enquête avec tous les défauts d'une enquête, mais qui est très représentative et qui a beaucoup de qualités pour nous. Cela décrit bien la situation actuelle de la prescription en France. Elle est homogène pour toute la France parce qu'elle est réalisée par le Centre de référence épilepsie rare. Elle est relativement large, il y a 87 patients, cela couvre une grande tranche d'âge, toute la tranche d'âge de l'indication de LIKOZAM, de 2 à 41 ans. Vous voyez qu'il y a une forte majorité de syndromes de Dravet, comme je vous en ai parlé. L'intérêt est qu'on a aussi la moitié des patients qui sont sous LIKOZAM et la moitié qui sont sous URBANYL. De plus, un tiers de ceux qui sont sous LIKOZAM avaient déjà eu de l'URBANYL avant, donc on peut faire une sorte de comparaison. C'est passé sous forme d'une échelle de Likert, donnée aux parents et aux patients.

Il y a trois résultats fondamentaux pour nous. D'abord, la formulation liquide. LIKOZAM a été préféré par la moitié des parents et des aidants pour deux raisons : son adaptabilité posologique et sa facilité d'administration. D'ailleurs, vous voyez que chez plus de la moitié des patients qui avaient déjà eu de l'URBANYL avant LIKOZAM, on rapporte une amélioration chez plus de la moitié d'entre eux. Le dernier point est un point négatif, mais très important, qui montre que la difficulté principale pour ces parents et ces aidants, c'est la difficulté d'accès à LIKOZAM.

Je vous repasse la parole pour conclure, Monsieur Laurens.

M. LAURENS.- Merci, Docteur Chiron, merci de votre intervention. Je crois qu'il vous a été montré l'intérêt de LIKOZAM, en particulier dans la stratégie thérapeutique prise en charge du syndrome de Dravet et du syndrome de Lennox-Gastaut, en association avec trois principales molécules : stiripentol, fenfluramine et cannabidiol, y compris dans des situations exceptionnelles, au sens de l'AMM, à savoir en dessous de 2 ans. En outre, l'importance ou l'intérêt de ce produit lorsque l'âge des enfants ou la stratégie thérapeutique vont nécessiter des ajustements de doses très précis de clobazam que seule une forme en suspension buvable, telle que LIKOZAM, peut apporter.

En conséquence, dans cette indication des épilepsies partielles ou généralisées, nous sollicitons un SMR important et une ASMR mineure, niveau IV, au même titre que FINTEPLA et EPIDYOLEX dans le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut chez les enfants de 2 à 6 ans. Parce que nous considérons qu'une forme pharmaceutique adaptée constitue une amélioration du service médical rendu à la population pédiatrique, pour laquelle il existe un besoin médical avéré comme nous l'avons vu.

Dans l'autre partie des formes des épilepsies partielles ou généralisées, nous sollicitons une ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

Je voudrais rappeler aujourd'hui que LIKOZAM est disponible en accès précoce et que nous estimons environ 1 400 à 1 500 patients traités en France, très majoritairement en pédiatrie et dans des formes d'épilepsie rares et graves, en cohérence à la fois avec le périmètre restreint de l'AMM que nous revendiquons et la population cible que nous revendiquons également. Je vous remercie.

M. Le Dr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup pour votre présentation et le respect du temps. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Patrick Niaudet.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Dans votre présentation, vous avez parlé des enfants de 6 mois à 2 ans dans des situations exceptionnelles. Vous ne sollicitez pas le remboursement pour cette population ?

M. LAURENS.- Si, on le dit : « ou chez les enfants de 6 mois à 2 ans dans des situations exceptionnelles ».

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ça, c'est sur l'objet de l'audition. Mais la dernière diapositive ?

M. LAURENS.- « Sur l'ASMR IV, au même titre que FINTEPLA et EPIDYOLEX, chez les patients présentant un syndrome de Dravet, chez les enfants de 2 à 6 ans ». Ce que vous voulez dire, c'est qu'on n'a pas rajouté les enfants de 6 mois à 2 ans dans des situations exceptionnelles ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, c'est ça.

M. LAURENS.- Parce que, quelque part, l'indication de l'AMM se restreint aux enfants de 2 à 6 ans. Les enfants de 6 mois à 2 ans, c'est mentionné dans le RCP, mais pas dans les indications. Nous ne pouvons pas demander une ASMR de niveau IV dans une indication qui n'est pas écrite telle que dans le RCP. La mention « 6 mois à 2 ans dans des situations exceptionnelles » apparaît dans le 4.2 du RCP, mais pas dans les indications officiellement.

M^{me} CHIRON.- Je peux ajouter à titre non réglementaire, parce que je ne suis pas compétente pour ça, mais je partage votre question. Effectivement, on en a terriblement besoin dans cette tranche d'âge en dessous de 2 ans, dans le syndrome de Dravet, parce que le syndrome de Lennox n'est pas concerné. En plus, c'est non seulement la seule benzodiazépine, mais la seule possibilité qu'on ait de pouvoir prescrire les médicaments qui sont utiles, par exemple le stiripentol, avant 2 ans, puisqu'il n'est prescriptible qu'avec le clobazam.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? À distance, non, dans la salle non plus. Merci beaucoup pour votre présentation et pour votre réponse.

M. LAURENS.- En précision, par rapport à la remarque du Docteur Niaudet, si la commission estime que l'on peut étendre l'ASMR IV à la population de 6 mois à 2 ans, on est tout à fait d'accord. Le point principal, c'est qu'il y a des situations particulières dans lesquelles il est avéré qu'on a besoin d'une forme liquide. Comme le disait le Docteur Chiron, c'est valable chez les très petits enfants, à partir de 6 mois jusqu'à 6 ans, on considère que cela mérite une ASMR IV. C'est pour cela qu'on a cette demande sur un périmètre restreint.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Entendu. Merci bien. Merci à vous et bonne fin de journée.

(Didier Laurens, Dr Catherine Chiron et Dr Véronique Leblanc quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ? Il y a un point qui m'ennuie tout de même. J'avoue que je n'y avais pas fait totalement attention au début. C'est le fait que l'AMM des deux autres, FINTEPLA et le cannabidiol, soient systématiquement associés à LIKOZAM. Tu as des commentaires là-dessus ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non. C'est seulement l'AMM d'EPIDYOLEX qui est en association au clobazam. Celle de FINTEPLA, la fenfluramine, ne précise pas cette obligation d'association. C'est simplement que dans les études, la majorité des patients avait reçu du clobazam de façon concomitante, mais le libellé de l'AMM ne précise pas cette notion d'association pour le FINTEPLA.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais il le précise pour EPIDYOLEX

Une cheffe de projet pour la HAS.- Et pour le stiripentol, comme vous l'avez mentionné, dans le Dravet.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ce qui m'ennuie un peu tout de même. Michel.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Finalement, la question qui se pose encore une fois, c'est de savoir si on valorise ou pas une forme galénique qui est particulièrement adaptée pour les enfants. Il faut à nouveau revenir à la doctrine pédiatrique. Il me semble que dans des cas particuliers, la doctrine pédiatrique considère que l'on peut réévaluer l'ASMR dans le contexte où une forme buvable peut permettre de faciliter la prise et d'améliorer. On l'avait déjà valorisée par l'ISP. Je sais bien que l'ISP, ce n'est pas la valorisation que recherchent les laboratoires. Je ne sais pas. J'aimerais bien entendre les pédiatres à nouveau sur ce sujet.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu n'es pas pédiatre, Michel, mais je te rejoins. Je suis d'accord avec toi, c'est sûr. Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voulais savoir si dans les études avec les deux autres antiépileptiques, l'EPIDYOLEX et la fenfluramine, le clobazam qui a été utilisé est le LIKOZAM ou un autre clobazam. J'ai remarqué que dans l'argumentaire du laboratoire, pour ne pas demander le remboursement dans l'anxiété généralisée, les études n'ont pas été faites avec LIKOZAM. Je voulais savoir si cela s'appliquait également là.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pour répondre à la question, pour les deux molécules, le cannabidiol et la fenfluramine, dans les essais cliniques, à ma connaissance, il n'y avait pas la précision si c'était le clobazam comprimé ou en suspension buvable, tel que LIKOZAM. En revanche, pour l'indication d'anxiété, c'est complètement autre chose. En 2016, le raisonnement de la Commission avait réévalué toutes les benzodiazépines dans l'anxiété peu de temps avant. C'était en 2015 et toutes ces molécules avaient obtenu un SMR important, dont le clobazam comprimé URBANYL qui était disponible à l'époque. Finalement, le raisonnement en 2016, quand cette suspension buvable est arrivée, et qui était basée sur les données bibliographiques du clobazam comprimé, c'était d'aligner avec cette grosse réévaluation qu'il y avait eue et de donner ce fameux SMR important, ce qui était complètement cohérent. Là, la demande de SMR insuffisant, je ne sais pas sur quelle base cela repose.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Dans ce cas, il faut nous donner l'insuffisant pour tout. Finalement on peut raisonner, peut-on considérer que c'est un hybride d'URBANYL ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est un médicament hybride d'une spécialité disponible en Angleterre qui est l'équivalent d'URBANYL comprimé disponible chez nous, avec l'indication de schizophrénie supplémentaire par rapport à l'URBANYL que nous avons actuellement.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Sur le fond, on est assez d'accord, mais on a l'impression que la demande est opportuniste de vouloir réduire le champ d'indications à des indications extrêmement spécifiques, sans vraie justification, sur le plan de développement de la molécule.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Doit-on se reprononcer là-dessus ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Pour compléter, sur le plan réglementaire, vous êtes tenus, comme le médicament n'est pas inscrit, de vous prononcer dans le périmètre entier de l'AMM. C'est à la CT de décider si elle souhaite restreindre, mais dans tous les cas, vous êtes obligés de vous prononcer sur le périmètre.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'entends bien, mais je trouve vraiment la demande sans justification par le laboratoire, de la restriction du champ du périmètre, qui me paraît assez opportuniste, peu justifiée et peu justifiable.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est le point de discussion.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis en pleine réflexion, je suis embêté par vos commentaires que je partage. Ce que tu dis, Hugues, c'est vrai, c'est un peu embêtant. Ils ont vraiment focalisé leur audition, à juste titre d'ailleurs, sur Dravet et Lennox. Ils demandent un IV au même titre.

Je propose qu'on passe au vote. Le bureau était favorable à ne pas modifier l'avis initial, mais je propose qu'on vote les deux périmètres séparément. C'est à-dire qu'on vote les Dravet et Lennox et les autres indications.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Les autres indications, c'est maintien ou pas maintien ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, pareil.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On va pour l'autre, ils ne commercialiseront pas, ça les regarde. C'est bizarre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu n'as rien mis dans la case schizophrénie ou autre trouble psychotique ? C'est parce qu'il n'y avait pas de demande ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, c'est vraiment les deux autres.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La modification éventuelle, je trouve tout de même bizarre la démarche de la première case du traitement symptomatique à court terme de l'anxiété sévère.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Non, parce que si on maintient l'ASMR V, le produit va avoir une ASMR V avec un URBANYL et une ASMR IV dans l'association. Cela peut-il avoir un impact sur la discussion qu'il peut y avoir dans la mesure où il a un V et un IV ? Cela peut-il retentir de l'une sur l'autre ? Comme le dit Hugues, je pense que c'est très opportuniste.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais à notre niveau, a-t-on des arguments pour passer de important, V à SMRI ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Non, on n'a pas de données. Il n'y a pas de raison de faire cela.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le point qui pourrait se discuter, à mon avis, suite à l'audition, c'est le passage dans la dernière indication d'un V à un IV, au même titre que.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- L'autre clobazam a-t-il une ASMR IV dans cette sous-indication ou pas ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Non.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non. Il a un SMR important et l'ASMR est ancienne. Il n'y a pas de valorisation.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais il n'y a pas de présentation pédiatrique.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est à partir de 6 ans.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est un argument majeur, parce que cela veut dire que les 2 à 6 ans sont exclus de cette catégorie. Ça me gêne un peu.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Les études n'ont pas été faites spécifiquement avec cette galénique, donc c'est difficile de revendiquer le bénéfice, me semble-t-il.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Mais on l'a tout de même retenu grâce à l'ISP, Pierre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est ce qu'on s'était dit.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Nous l'avons entendu.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. Mais tu sais très bien que l'ISP...

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ce n'est pas toi qui vas nous parler du médico-économique ici.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On est d'accord. Le bureau était d'avis de ne pas changer. Si vous voulez changer un des items, vous dites non-maintien. On revote sur ce qui est affiché sur l'ensemble de l'avis.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants, j'ai 21 voix pour le maintien et 1 abstention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.