



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
COMMISSION DE TRANSPARENCE

Mercredi 23 octobre 2019

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.

Seul l'avis

gratuite

## 1. INOVELON – Extension d'indication

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous commençons l'ordre du jour avec INOVELON.

██████████, pour la HAS.- Oui. J'appelle l'expert.

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.-** Tous les membres peuvent participer à cet examen.

*(L'expert est joint au téléphone.)*

**M. LE PRÉSIDENT.-** Bonjour. Nous vous remercions d'être présent.

██████████, pour la HAS.- C'est une demande d'extension d'indication pour INOVELON en comprimé pelliculé et suspension buvable sur la liste des spécialités remboursables pour les assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

L'indication est le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés d'un an ou plus, sachant que l'extension d'indication porte spécifiquement sur les patients âgés d'un an à moins de quatre ans. L'AMM a été obtenue en 2018.

Dans son avis de 2009, la Commission de la Transparence avait attribué un SMR important et un ASMR de niveau IV pour les patients âgés de quatre ans et plus résistants aux thérapies de première intention.

Dans l'avis de renouvellement d'inscription, la Commission avait maintenu le SMR important.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR V chez l'enfant d'un an à moins de quatre ans.

Au niveau des données, le laboratoire a fourni à la fois une étude de phase III et des données de pharmacocinétique. L'étude de phase III était une étude de supériorité en ouvert multicentrique randomisée comparant INOVELON à un traitement adjuvant, un autre traitement antiépileptique laissé au choix de l'investigateur. Les patients inclus étaient âgés d'un an à moins de quatre ans et un syndrome de Lennox-Gastaut non contrôlé avec un à trois traitements antiépileptiques. Le critère de jugement principal, évalué au bout de deux ans, était la différence moyenne des moindres carrés de l'évolution des scores CBCL 1 ½ - 5 entre les deux groupes. Ce score est un questionnaire sur le comportement spécifiquement établi pour les enfants d'un an et demi à cinq ans avec un peu moins de 100 questions sur le comportement des patients. Plus le score est élevé, plus le patient présente un trouble du comportement.

Au total, 37 patients ont été inclus, 25 dans le groupe rufinamide, 12 dans le groupe qui recevait un autre traitement antiépileptique. Le nombre de patients évalué a été de 15 sur 25. 60 % dans le groupe rufinamide et 4/12 (33 %) dans le groupe recevant un autre

traitement antiépileptique, étant donné que ces patients ont souvent arrêté prématurément l'étude, notamment en raison de retrait de consentement.

Au bout des deux ans, la moyenne des moindres carrés sur ce score CBCL dans le groupe rufinamide était de 56,3 et de 53,7 dans le groupe recevant un autre traitement antiépileptique. La différence entre les deux groupes de 2,6 points n'était pas significative.

Il y a eu plusieurs critères secondaires mais uniquement exploratoires pour l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha. L'évolution de la fréquence des crises et l'aggravation des crises étaient explorées. En termes de pharmacocinétique, elle apparaissait comparable pour les patients âgés d'un an à moins de quatre ans par rapport à celle des patients âgés de plus de quatre ans. Le profil de tolérance était comparable à celui observé chez les patients de quatre ans et plus.

J'ai sollicité le Professeur Titomanlio spécifiquement sur le besoin médical et la stratégie thérapeutique.

**M. LE PRÉSIDENT.** - Merci. Nous vous cédon la parole.

**M. le Pr TITOMANLIO.** - Le syndrome de Lennox-Gastaut (LGS) est une encéphalopathie épileptique sévère, qui représente environ 1% des épilepsies pédiatriques. Les crises épileptiques sont de plusieurs types : toniques, absences atypiques, et drop-attacks (chutes) atoniques. Les crises sont typiquement pharmacorésistantes. L'épilepsie s'associe à des déficits neurocognitifs et neuropsychiatriques.

Le traitement de première ligne est souvent l'acide valproïque.

Il y a un autre médicament qui marche, le clobazam. Il marche bien pour les douleurs aiguës, mais si on l'utilise en traitement chronique, il perd de l'efficacité. Il faut augmenter les doses. Plus on augmente les doses, plus il y a d'effets secondaires. Nous le réservons aux cas plus décompensés.

Il y a eu pas mal de traitements utilisés dans le monde. Chez le tout petit, le clobazam n'est pas utilisé à cause des effets secondaires très importants. Entre un et quatre ans, ce n'est pas le premier choix actuellement. Mais vu que ce sont des médicaments mis en route progressivement (en général, on diagnostique un enfant vers l'âge d'un an et demi à trois ans), on se donne du temps pour voir si cela marche et on donne d'autres médicaments comme le topiramate.

L'idée d'avoir un médicament pour cette tranche d'âge (un à quatre ans) peut améliorer la qualité de vie chez ces enfants, même si l'étude a un peu failli sur son objectif principal qui était de dire que du point de vue comportemental, il y a des améliorations. C'est un médicament globalement bien toléré. Il n'y a pas d'effets secondaires très importants, contrairement à d'autres qui avaient des effets secondaires un peu plus importants. Il montrait une certaine efficacité. Sur les chutes atoniques, il y avait une efficacité même chez les uns à quatre ans. Globalement, ça peut améliorer la qualité de vie de ses enfants et permettre éventuellement une insertion scolaire.

**Commenté [YPS21]:** Pas de son entre 0:04:30 et 0:06:10. J'ai pris la partie du rapport écrit correspondant.

Mon avis est que, même s'il y a peu d'arguments dans la littérature, c'est un choix thérapeutique qui peut être envisagé. Il n'a pas trop d'effets secondaires. Cela peut être utile de le mettre dans l'arsenal, car ce sont des enfants qui ont une épilepsie très sévère.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Pouvez-vous répéter votre conclusion, parce qu'on n'entend pas ?

**M. le P<sup>r</sup> TITOMANLIO.-** Mon avis pour l'extension d'un à quatre ans est favorable et peut se baser sur deux constats. Le premier est que la rufinamide a une certaine efficacité démontrée pour le syndrome de Lennox-Gastaut. Deuxièmement, ce médicament n'a pas d'effet secondaire très important, contrairement à d'autres, comme le clobazam, qui ont des effets secondaires au niveau cognitif chez les enfants de cette tranche d'âge. Même s'il n'y a pas beaucoup d'études et pas beaucoup de preuve, je pense que c'est utile pour ces enfants.

Il y a un calcul du nombre effectif de patients qui peuvent en bénéficier. Cela est très variable. Si nous diagnostiquons et que nous mettons d'abord un traitement qui ne sera pas la rufinamide, parce que ce n'est pas en monothérapie, il n'y en aura pas énormément qui vont être mis en traitement d'un à quatre ans. Votre estimation de 100 me semble plutôt raisonnable comme bénéfice pour les patients, sachant que la rufinamide marche mais que cela devient pharmacorésistant dans une partie des cas. C'est un autre médicament utile.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci beaucoup. Nous comprenons que malgré les faibles effectifs dans l'étude (nous savons que c'est difficile de faire des études chez des patients et des enfants aussi jeunes), vous estimez qu'il y a un besoin en que la bonne tolérance est un point important pour valoriser le produit.

**M. le P<sup>r</sup> TITOMANLIO.-** Oui, c'est cela.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Y a-t-il des questions ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Je voudrais vous poser la question de cette étude. Que pensez-vous du critère principal qui est l'échelle de comportement ? Manifestement, ce n'était pas le bon critère. Dans cette étude, confirmez-vous qu'il y a également, sur les critères secondaires des crises, quelques résultats positifs par rapport à la diminution de la fréquence des crises, ce qui n'est pas très net non plus.

**M. le P<sup>r</sup> TITOMANLIO.-** Je ne sais pas pourquoi ils ont choisi ces critères sur le comportement. Chez des enfants qui sont très attardés et qui ont des anomalies comportementales très importantes, on ne va pas choisir cela comme critère principal. Cela me semblait un peu optimiste. Ils ont pris une moyenne par rapport à des patients psychiatriques et des patients non psychiatriques et ils ont calculé deux tiers de différence. Cela semble un peu optimiste.

De base, pourquoi ils ont mis cela comme physiopathologie ? Peut-être qu'ils se sont dit : moins de crises égale meilleur comportement. Cela n'a pas marché. Ils ont très peu de patients inclus, mais c'est un syndrome très rare. Inclure pas mal de patients, c'est très compliqué.

Sur les autres critères, ils viennent de publier une sous-étude du LCT.01.40.50.53 sur la qualité de vie. Ils ont considéré un des critères secondaires : le nombre de jours sans crise.

C'est bien, car cela permet d'avoir une idée. Dans ce critère, il y a une significativité statistique. Cela permet de le redire. Mais il y avait très peu de patients. Il y avait 25 patients sous rufinamide et 12 sous d'autres traitements.

Sur la base de petites études rétrospectives, on se doute que ça peut marcher sur le nombre de crises. C'est sûr que cela améliore la qualité de vie. Faire moins de crises améliore la qualité de vie des enfants et une insertion scolaire plus facile. De là à dire que cela va améliorer le comportement de façon très importante, c'est un peu trop optimiste.

**M. le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Deux petits points. Concernant le rufinamide, il y a une *Cochrane review* de 2018 montrant qu'il y a six essais, 1759 participants au total. Deux essais de 196 patients seulement au total sont considérés de bonne qualité. La conclusion globale, c'est que le rufinamide est utile pour diminuer les « drops » (chutes), mais les études sont relativement court terme, et comme le Lennox-Gastaut est lié à des anomalies anatomiques sous-jacentes ou de la neurogénèse, cela ne va peut-être pas changer beaucoup le pronostic long terme.

**M. le P<sup>r</sup> TITOMANLIO.**- Effectivement. C'est la grosse revue *Cochrane*. Sur des séries un peu anecdotiques en général, ils concluent que quand les patients commencent la rufinamide, il y a un taux de réponse plutôt pas mal. Après, au fur et à mesure, ils deviennent pharmacorésistants. L'idée n'est pas de dire « j'arrive à trouver le médicament miracle pour ces patients », mais un autre médicament peut permettre de contrôler les crises pendant plusieurs mois voire quelques années. Après, ce syndrome étant très sévère, il faut se baser sur l'amélioration de la qualité de vie, sans voir tous les effets secondaires d'un médicament. Avoir un médicament qui n'a pas d'effet trop important, c'est utile dans la stratégie thérapeutique chez les tout petits. Bien que l'on ne sache pas ce que cela devient à long terme. Je pense qu'on ne le saura pas bien, car il n'y a pas de possibilité d'avoir d'énormes séries. Il faudrait vraiment faire des études internationales très poussées pour avoir un nombre suffisant de patients et voir des différences significatives sur le comportement. C'est l'argument le plus difficile à étudier.

**M. le P<sup>r</sup> MERCIER.**- La même année (2018) a été publiée la même étude mais un peu différente entre le *Lancet* et le *New England* sur la cannabidiol. Comment placerais-tu la cannabidiol qui a l'air intéressant (ce n'est pas du cannabis mais un dérivé pharmaceutique du cannabis) par rapport au rufinamide ?

**M. le P<sup>r</sup> TITOMANLIO.**- Tout à fait, c'est l'étude du *Lancet*. Il y a d'autres médicaments ailleurs.

**M. le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Est-ce équivalent, ce qui nous aide à décider de ce que nous appelons une ASMR, ou au contraire est-ce considéré, par la petite communauté des épéptologues pédiatriques, comme supérieur à l'autre ?

**M. le P<sup>r</sup> TITOMANLIO.**- C'est compliqué. L'étude du *Lancet* est chez des patients ayant entre 2 et 55 ans, si je ne me trompe pas. C'est vraiment très vaste. Chez les enfants, ce qui est utilisé aussi, c'est le régime cétogène qui est très complexe chez les adultes. Mais il y a d'autres armes. Si on reste sur les médicaments thérapeutiques, il faudrait faire des études sur le cannabidiol chez les enfants. Il faut attendre. Cela prendra du temps. Pour l'instant,

c'est une possibilité. Nous sommes désespérés chez les enfants avec ce syndrome, qui est vraiment très sévère.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Ce produit est accepté et valorisé avec un SMR important et une ASMR IV à partir quatre ans. Y a-t-il une raison pour qu'il y ait un problème d'efficacité en dessous de quatre ans, en dehors du fait que le niveau de preuve est relativement faible ? Il est important pour nous de savoir si cette limite de quatre ans vous paraît justifiée ou si c'était un premier dépôt de dossier à partir de quatre ans et un deuxième dépôt entre un et quatre ans.

**M. le P<sup>r</sup> TITOMANLIO.**- Je pense que c'était juste un premier dépôt. Cela dépend de ce que la FDA a fait, car ils se basent beaucoup sur ce qui se passe aux États-Unis. C'était un âge néonatal, il y aurait peut-être des différences. Mais entre un et quatre ans, le cerveau globalement est le même. À partir de deux ans, on considère que dans le cerveau, tout est fait au niveau synapses et plasticité. Mettre un traitement à deux ans, c'est presque impossible, vu que le diagnostic n'est pas avant cet âge. Il y aura d'abord le traitement par valproate. Il n'y a pas de raison pour l'interdire entre un et quatre ans.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci. L'association de patients a donné une contribution. [REDACTED], tu voulais ajouter quelque chose.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Je voulais dire que pour le premier dossier à partir de quatre ans et chez l'adulte, l'étude d'AMM avait inclus seulement des patients à partir de quatre ans. C'est pourquoi c'était retenu dans cette tranche d'âge.

**M. LE PRÉSIDENT.**- L'association de patients, est-ce qu'il vous plaît ?

**M<sup>me</sup> SIMONIN.**- C'est Étapes, association d'épilepsies graves, et Épilepsie France qui se sont joints pour la contribution. Ils ont créé un questionnaire et ont eu des retours par leur réseau. Il n'y a pas le nombre de répondants. L'impact de la maladie, c'est les crises, et leurs conséquences présentent un risque de mortalité/morbidité nécessitant une présence humaine constante pour assurer la sécurité des enfants malades.

Les personnes atteintes du syndrome de Lennox, un des plus graves syndromes épileptiques de l'enfance, et réfractaires au traitement, ont souvent un faible degré d'autonomie, ont besoin d'aide soutenue pour les actes de la vie quotidienne. Pas de vie professionnelle envisageable dans l'état actuel des traitements.

L'équilibre familial est fortement impacté par la surveillance indispensable de nuit face au risque de crises. Les déficiences associées complexifient le tableau... Les difficultés associées. Il y a des troubles de la marche, de la motricité fine, qui sont les principales déficiences associées.

Cela a un impact fort sur les familles avec des familles en difficulté avec des divorces, des pertes d'emploi, des démissions.

Les autres thérapeutiques : le traitement est difficile. Le syndrome de Lennox-Gastaut est généralement pharmacorésistant même en plurithérapie.

Stabiliser l'épilepsie, c'est l'objectif. Être libre de crises avec un traitement. Avoir le moins d'effets secondaires possible et les moins gênants possible.

L'INOVELON est très majoritairement introduit dans le cadre d'une plurithérapie. 25 % des patients ont arrêté le traitement faute d'impact significatif sur l'épilepsie et/ou à cause des effets secondaires néfastes. 75 % ont un effet significatif : moins de crises, moins de crises graves, moins de chutes, et des crises moins importantes et plus brèves.

Même sans disparition totale des crises, les parents de ces patients sont globalement satisfaits lorsque la diminution en nombre et/ou intensité des crises est vraiment notable.

Autre choix de la suspension buvable, dont le mode d'administration est plus tolérable. Sur les personnes qui ont des difficultés à la déglutition, ils demanderaient notamment une administration par gastrostomie.

En conclusion, ils estiment que l'effet d'INOVELON est jugé positif, améliorant notablement l'épilepsie (moins de crises, moins longues, moins dangereuses, moins de chutes). La capacité à mobiliser ses compétences est améliorée pour l'enfant.

Sur le volet administratif, il est à noter que cette association vit des dons et des adhésions de leurs adhérents.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci beaucoup Catherine.

Est-ce que quelqu'un a une question pour l'extrait encore au bout du fil ?

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Bonjour et merci pour votre rapport. Sur le score utilisé dans l'étude, le score CBCL, pouvez-vous dire l'étendue de ce score ? Cela peut aller jusqu'à combien (entre zéro et combien) ?

**M. le P<sup>r</sup> TITOMANLIO.**- Ce sont des scores moyens...

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.** Le score maximum, c'est combien ?

**M. le P<sup>r</sup> TITOMANLIO.**- Pour les patients ayant des problèmes psychopathologiques, c'est environ 60. Pour les patients normaux, c'est environ 30, sachant que les intervalles de confiance sont très larges. Cela dépend beaucoup de l'évaluateur, de l'enfant, de l'âge.

Ils ont choisi de faire la différence entre les « normaux » (patients sans trouble psychologique)... Ils ont essayé de montrer qu'ils améliorent des deux tiers au moins les performances cognitives.

Le problème de tous ces tests neuropsychologiques, c'est que s'ils sont administrés à des enfants avec des problèmes multiples, cela donne de gros intervalles de confiance. Il est très difficile de donner des valeurs exactes, normales.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Mais l'échelle est de combien ?

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- C'était dans le DP : jusqu'à 198.



**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci. Merci pour ces éclaircissements. Nous allons maintenant délibérer.

**M. le P<sup>r</sup> TITOMANLIO.-** Au revoir. Merci.

*(L'expert raccroche.)*

On a un antiépileptique qui est déjà disposition pour les enfants à partir de quatre ans. Il y a un besoin. L'effectif est faible, mais on a un nombre de jours sans crise plus satisfaisant pour une pathologie grave. Je pense qu'il faut garder ce médicament. Le produit, au-delà de quatre ans, avait SMR important et ASMR IV. La revendication du laboratoire pour les enfants d'un à quatre ans est un SMR important et un ASMR V. Qui est pour un SMR important ?

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.-** Nous pouvons discuter avant, non ?

**M. LE PRÉSIDENT.-** Je ne vous ai pas donné la parole ?

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.-** Je suis étonné. Pour ce produit, le critère de jugement principal n'est pas significatif. Si on considérait qu'il était significatif, c'est une diminution de moins de 3 points pour un score allant jusqu'à 198, soit une diminution de moins de 1,5 %. Comment prendre ce produit alors que sur le critère de jugement principal, il n'y a rien ?

D'autre part, les groupes ont été curieusement égaux. À l'inclusion, le score médian était de 54,5 dans le groupe traité et de 62,8 dans le bras contrôle. L'évolution était plus favorable dans le bras contrôle, puisqu'ils ont perdu un peu près 8 points, que dans le bras traité. C'est curieux.

**[REDACTÉ], pour la HAS.-** L'étude de phase III a beaucoup de limites. En pédiatrie, avec les données de pharmacocinétique et l'extrapolation chez l'enfant, c'est parfois un élément qui permet à la Commission de prendre sa décision. Sur le critère de jugement principal, ils ont mis la barre trop haut en se comparant à un autre traitement actif et non pas un placebo et en voulant démontrer une supériorité. C'est leur choix.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Je reviens sur cette étude. Je pense que, dans cette étude, ils se sont un peu trompés. Ils ont pris compte en critère principal le comportement alors que ce que l'on demande d'abord à un antiépileptique, c'est de diminuer la fréquence et la gravité des crises. C'est le premier point. Je pense que, dans tous les cas, cette étude n'apporte absolument rien vis-à-vis du médicament.

Deuxième point, l'étude de pharmacocinétique montre qu'entre un et quatre ans, le médicament, c'est identique, sur le plan pharmacocinétique, aux enfants au-delà de quatre ans.

Troisième point, le rufinamide est un antiépileptique reconnu par ailleurs chez les enfants de plus de quatre ans. Il est évident que dans ce type de pathologie, en particulier quand il y a une épilepsie pharmacorésistante, nous avons absolument besoin du plus grand nombre de médicaments efficaces possible. Nous savons dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie

pharmacorésistante que quand un médicament ne marche pas, il est possible qu'un autre médicament puisse marcher.

Je trouverai profondément anormal qu'alors qu'on peut le donner à 4 ans et 1 mois, on ne puisse pas le donner à 3 ans et 11 mois.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Je suis troublé. Dans l'efficacité, dans les critères de jugement secondaire (dans le prolongement de la remarque de Michel), l'évolution médiane de la fréquence des crises, c'est -7 % avec le produit expérimental et -20 % dans l'autre cas. On ne peut pas dire qu'il y a un résultat très pertinent en termes d'événements indésirables graves, c'est 10,6% dans le groupe rufinamide et 16,7 dans l'autre groupe. Il n'y a pas de différence non plus. Je suis d'accord : si on le donne au-delà de quatre ans, pourquoi pas avant ? Mais je suis perturbé.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Il y a 14 enfants dans l'étude. Je crois que l'étude est bonne. Nous sommes bien d'accord. Le sujet n'est pas là. Nous sommes dans une autre situation. Nous avons accepté le rufinamide pour les enfants de plus de quatre ans et il y a un effet antiépileptique démontré. Nous sommes dans le cadre de la discussion d'une stratégie thérapeutique. Si nous nous référons uniquement à une étude de 14 enfants qui ne veut rien dire, nous allons donner un SMRI. Je ne suis pas en faveur de cette approche. Merci.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Je voudrais revenir sur le trouble que jette l'étude sur l'idée que c'est un médicament efficace par rapport au concurrent. J'ai entendu l'expert dire qu'il était efficace sur les chutes. Y a-t-il une information quelconque dans l'étude sur les chutes à côté de laquelle je serais passé ou est-elle absente ?

**[REDACTED], pour la HAS.**- Pour les chutes, je ne pense pas que ce soit dans les critères de jugement, même secondaires.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- C'est la plus-value du clinicien.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Oui, mais il parle sans preuve objective.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.** Et c'est aussi noté par les associations de patients, comme l'a dit Catherine. Ça a probablement été noté par les gens qui voient les patients.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Dans une vie antérieure, j'ai participé au développement du lamotrigine. Le Lennox-Gastaut, c'est une catastrophe. Je suis d'accord avec Michel quand il dit qu'un médicament qui a fait preuve de son efficacité au-dessus de quatre ans doit pouvoir être disponible surtout dans le cadre d'une stratégie de polythérapie où on essaie de limiter les conséquences des catastrophes. Je pose juste la question : si le médicament était prescrit dès la naissance, peut-il entraver le développement cognitif ou n'a-t-il aucune influence ?

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je crois qu'il n'y a pas de signaux d'alerte, mais pas de réponse à la question.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- C'est la raison pour laquelle j'ai cité cette Cochrane review qui relativement récente. Au fond, l'étude citée dans l'évaluation qui a été publiée dans l'*European Journal of pediatric neurology*, par Alexis Arzimanoglou à Lyon, c'est une étude

mauvaise. Il faut la remettre dans le contexte. Il vaut mieux une sommation d'études qui conclut. La conclusion de la Cochrane, c'est que nous ne savons rien au-delà du court terme, c'est-à-dire sur le nombre de chutes. Les associations de parents insistent dessus. La vie des aidants est un enfer. Il se cogne la tête une quinzaine de fois par jour. Il y a le casque, etc. Est-ce que cela change la vie ou le développement neurologique de ce pauvre enfant ? Je ne crois pas. Le Lennox-Gastaut est une encéphalopathie épileptique, symptomatique de pathogénies sous-jacentes que je ne connais pas bien.

██████████, pour la HAS.- Sur le développement cognitif, un score mesure la capacité de l'enfant de faire des phrases, d'enchaîner plusieurs mots. À l'inclusion, la plupart étaient proches de 0 et, à deux ans, restaient proches de 0. Mais ce sont des enfants qui n'ont pas forcément de possibilités d'avoir un développement cognitif avec ou sans médicament.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Je suis très sensible à ce que Michel a évoqué, enfoncé par Serge, mais il faut aussi formuler l'avis de façon à ne pas trop s'écarter de la doctrine. Pourquoi dans cette situation nous prendrions une décision contre les preuves du laboratoire ? Elles sont mauvaises, mais si nous considérons qu'avec de mauvaises preuves, nous pouvons aller contre la doctrine, ce n'est pas simple. Je ne dis pas qu'il faut aller contre le SMR important, mais il faut baliser la façon de formuler l'avis, pour que nous ne soyons pas assaillis de demandes qui se servent de ça comme jurisprudence pour enfoncer des portes qu'on aurait entrebâillées.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je suis d'accord. Cela me paraît important. Je ne sais pas quel sera le vote, mais s'il aboutit à l'acceptation de ce médicament, c'est très important pour que l'on ne soit pas mis en difficulté pour d'autres dossiers.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Je n'ai pas en mémoire le dossier des plus de quatre ans. Est-ce que la démonstration était rigoureuse ? Avons-nous un effet important ? Nous nous basons dessus pour extrapoler au moins de quatre ans.

Cet avis, le Conseil d'État et le LEEM vont s'en délecter.

██████████, pour la HAS.- Chez les plus de quatre ans, une phase III randomisée en double aveugle avait été faite versus placebo en traitement adjuvant des crises d'épilepsie. En critère de jugement principal, trois critères étaient définis et deux des trois devaient être atteints. Il y avait : évolution de la fréquence totale des crises d'épilepsie sur 28 jours, évolution de la fréquence des crises toniques/atoniques sur 28 jours et évolution de la sévérité des crises résultant de l'évaluation globale de l'état du patient par un parent à la fin de la phase en double insu.

139 patients étaient inclus. Il y avait eu une réduction de 32,7 % de la fréquence des crises totales par période de 28 jours versus 11,7 % dans le groupe placebo, soit un petit p significatif, et une réduction de 42,5 % des crises toniques/atoniques par période de 28 jours par rapport à une augmentation de 1,4 % dans le groupe placebo (toujours significatif) et une diminution de la sévérité des crises dans 53,4 % versus 30,6 % dans le groupe placebo avec un petit p significatif.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Merci.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous sommes victimes des très faibles effectifs. Ce n'est pas une excuse pour le laboratoire qui aurait pu mieux travailler.

**██████████ pour la HAS.-** Par rapport aux effectifs, en France, on estime à 100 patients, le nombre d'enfants entre un et quatre ans atteints de ce syndrome.

**M. le D<sup>r</sup> BIRGE.-** Là, on nous demande d'extrapoler au-delà de quatre ans à la période d'un à quatre ans, et quelques années, le laboratoire repassera avec un essai aussi minable pour proposer dès la naissance, et nous n'aurons toujours pas de preuve.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.-** Cela dépend de ce que l'on attend comme preuve. Est-ce que le plus important, c'est de voir la tolérance chez les enfants plus jeunes ou d'évaluer l'efficacité ? Suivant les tranches d'âge, n'est-ce pas la question de la tolérance qui est la plus importante, sachant que la première étude a montré une efficacité ? On ne voit pas pourquoi entre trois ans et cinq mois, ce serait très différent qu'entre quatre ans et deux mois.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Le problème est là.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Je pense que nous sommes dans la situation où nous sommes en présence d'une étude qui n'a aucun intérêt. Elle n'a pas le critère principal qui est la diminution des crises. Deuxièmement, sur les 14 enfants suivis sur une période pas très longue, elle ne démontre rien et semble même aller dans l'autre sens. Troisièmement, on sait que la pharmacocinétique du médicament entre un et quatre ans est la même que celle au-delà de quatre ans. Dernier point, on sait que le rutinaïde est un médicament antiépileptique démontré clairement au-delà de quatre ans. Dernier élément enfin, le syndrome de Lennox-Gastaut et l'épilepsie pharmacorésistante de ce syndrome justifient d'avoir le maximum de médicaments pour essayer d'atténuer l'importance du retentissement de l'épilepsie chez ces enfants. À partir de là, nous avons tous les éléments entre les mains avec une étude qui n'a pas d'intérêt dans le contexte.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.-** Un dernier mot. S'il y avait une suggestion à faire pour l'avis, ce ne serait parler que de la pharmacocinétique et pas de l'étude. Dans d'autres domaines, nous avons donné des SMR importants à des produits uniquement sur une étude de pharmacocinétique qui montrait qu'il n'y avait pas de différence avec l'adulte ou l'adolescent.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Bonne suggestion. Et la bonne tolérance ! Il a insisté dessus.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.-** Oui. On devrait mettre l'étude sous le tapis.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Ou dire qu'elle est mauvaise. Nous allons l'écrire.

Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR V.

Qui est pour un SMR important ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR important : unanimité.

Mercredi 23 octobre 2019

13

ASMR V : unanimité.

Merci beaucoup. C'est un dossier assez exceptionnel. Il est délicat d'adopter sur table. Il faut proposer à la Commission une rédaction assez précise.

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

