



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 avril 2021

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 d

atoire

1. VIMPAT – Examen

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de déport. Nous accueillons Madame Marchal, qui n’a pas de liens susceptibles de la placer dans une situation de conflit d’intérêts.

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour Madame Marchal. Merci de vous joindre à nous pour cette évaluation du VIMPAT. Donc nous allons procéder d’abord à l’audition de notre chargée de projet. Ensuite, on vous écoutera puis le Professeur Mercier et ensuite, nous discuterons tous ensemble.

Le chef de projet, pour la HAS.- Ok. Je présente rapidement le dossier. Il s’agit d’une demande d’inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités de l’antiépileptique VIMPAT sous forme de comprimés, de solution buvable et solution injectable du laboratoire UCB PHARMA. C’est une extension d’indication. Le principe actif de ce médicament est le racosamide. Ces spécialités ont entièrement été évaluées par la commission en 2009 et en 2017 dans les crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire en association puis en monothérapie chez l’adulte, l’adolescent et l’enfant à partir de l’âge de 4 ans.

VIMPAT est indiqué depuis le 1^{er} décembre 2020 en association dans le traitement des crises tonico-cloniques généralisées primaires chez l’adulte, l’adolescent et l’enfant à partir de l’âge de 4 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique. Plusieurs antiépileptiques sont indiqués est pris en charge dans cette indication et ont été cités dans le document préparatoire. Le laboratoire sollicite dans l’indication un SMR important sans ISP et une ASMR V.

Les données comparatives du dossier sont issues d’une étude de phase 3 ayant évalué l’efficacité de VIMPAT *versus* placebo sur 24 semaines de traitement. C’est une étude qui a été conduite entre 2015 et 2019 dans 115 centres investigateurs. Les données de tolérance sont essentiellement issues de cette étude et d’un rapport intermédiaire sur le suivi de patients pré-inclus dans l’étude ainsi que des données de pharmacovigilance post-commercialisation de VIMPAT dans l’indication.

Nous n’avons pas reçu de contribution de patients pour ce dossier. En interne, Monsieur Jean-Christophe Mercier pourra revenir sur les données déposées – notamment les données pédiatriques. Nous allons laisser la parole au Docteur Cécile Marchal qui a expertisé ce dossier. Madame Marchal est cheffe de service en neurologie et épileptologie au CHU de Bordeaux.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci à vous Madame Marchal.

Cécile Marchal.- Oui. J’ai expertisé cette molécule avec le dossier que vous m’avez envoyé, essentiellement basé sur l’étude en double aveugle *versus* placebo qui montre effectivement une efficacité correcte de la molécule sur les crises tonico-cloniques généralisées. Comme je l’explique dans mon rapport, le problème des épilepsies généralisées – autrefois dites idiopathiques et que l’on appelle maintenant épilepsie génétique – est la possibilité d’avoir plusieurs types de crise : les absences, les crises myocloniques et les crises tonico-cloniques. Parmi ces trois types de crises, ce sont certainement les crises tonico-cloniques qui posent le

plus de problèmes en termes de pronostic psychosocial et en termes de mortalité puisque nous savons que la fréquence des crises tonico-cloniques est très liée à la survenue des morts subites de l'épileptique, le risque augmentant avec la fréquence de ces crises.

Par conséquent, le fait de disposer d'une molécule supplémentaire pour traiter ce type de crise est important pour le clinicien. Les études ici présentées montrent effectivement que la molécule est efficace sur ce type de crise. Par contre, on note une efficacité non différente de celle du placebo en ce qui concerne les absences et un risque assez probable d'aggravation des myoclonies. Ceci dit, ce type de profil se rencontre avec d'autres molécules utilisées et qui ont déjà l'AMM dans cette forme d'épilepsie.

En termes de tolérance, les données sont assez classiques avec une proportion importante de patients –34 % des patients présentent des effets secondaires de type atteinte du système nerveux central, essentiellement lors de la titration c'est-à-dire de l'installation du traitement. Les effets secondaires qui pourraient attirer l'attention sont les modifications de l'électrocardiogramme, avec un allongement du QT et un allongement du QTc. Ce sont aussi les troubles psychiatriques qui existent mais dans les revues de la littérature que j'ai pu consulter, le taux n'est pas très important. Voilà.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup. Jean-Christophe Mercier.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je n'ai pas grand-chose à ajouter par rapport à ce que vous avez magnifiquement bien résumé. La seule chose que je souhaitais souligner, c'est que le but du traitement des épilepsies généralisées ou partielles est la suppression des crises. Étant autrefois réanimateur, nous savions que l'évolution vers un état de mal convulsif est un vrai problème. Par conséquent, tout ce qui peut stopper rapidement les crises ou les prévenir est un acquis.

Le deuxième point, c'est que sur les 29 patients, il n'y avait que 49 enfants. En fait, l'évaluation est peut-être un petit peu plus difficile. On remarque, d'un point de vue philosophie générale, que la majorité des médicaments sont d'abord évalués chez les adultes et suivis par une phase chez l'enfant, souvent sous forme de pharmacodynamie ou de pharmacocinétique. Là, le laboratoire a pris le parti d'incorporer les enfants et les adultes, souvent parce que ces épilepsies génétiques commencent dès l'âge de l'enfance.

Concernant la tolérance, il n'y a pas vraiment de problème. On peut toutefois se poser la question de savoir si le fait qu'il y ait une aggravation des crises myocloniques n'est du fait que ce type d'anticonvulsivant est bien adapté à la pathologie sous-jacente. Au fond, il y a une aggravation des crises myocloniques alors que d'un autre côté, on a gagné sur le plan des crises convulsives généralisées.

Je mets un tout petit point sur les tolérances, en particulier chez les sujets à l'adulte. C'est celui des accidents à type d'arythmie et de BAV, qui sont exceptionnels. Néanmoins, on souligne la possibilité d'un arrêt cardiaque et c'est tout de même un élément important.

Je suis assez d'accord avec les revendications du laboratoire pour un SMR important, d'une ASMR V et d'une absence d'ISP. La population cible est plus difficile à évaluer. Elle serait, selon les calculs, de 12 000 à 25 000 patients. Si l'on transpose cela à la population pédiatrique, cela ferait 2 000 à 5 000 enfants. Je n'ai pas vraiment d'éléments pour affiner ce nombre de

patients susceptibles de bénéficier de ce traitement.

Le dernier point sur lequel il faut insister, c'est que la majorité des crises doivent bénéficier d'une monothérapie. Lorsque la monothérapie n'est pas suffisante, ils bénéficient d'une bithérapie. En fait, il y a maintenant un large éventail de médicaments antiépileptiques et c'est en adaptation en fonction de la réponse à ces traitements que le meilleur choix se fait. Moi, je suis tout à fait d'accord avec ce que vous avez dit : il faut impérativement augmenter le panel des antiépileptiques pour que les spécialistes, en fonction de la réponse ou non, choisissent celui qui est le plus adapté en termes de réponse.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci à tous les deux. Michel a une question.

Michel Clanet, le Vice-Président.- J'avais deux questions. Merci de votre présentation. J'ai deux questions pour Madame Marchal. La première question, c'est : dans l'étude, cela a été donné à la donne. Or, je vois qu'il y a un certain nombre de patients qui, au moment de rentrer dans l'étude, n'ont pas de médicaments. Je n'ai pas très bien compris ce premier point et il y a peut-être quelque chose qui m'a échappé. Le deuxième point c'est que j'ai vu dans votre rapport ce que vous proposiez dans les comparaisons un petit peu sauvages et votre impression concernant l'intensité de l'effet de ce médicament en rapport aux autres et à votre pratique. Le troisième point, c'est que le VIMPAT est toujours contre-indiqué chez les femmes enceintes.

Cécile Marchal.- Je vais vous répondre dans l'ordre. Pour le premier point, dans l'étude en double aveugle, tous les patients avaient déjà un traitement d'un à trois antiépileptiques suivant qu'ils avaient une benzodiazépine ou pas. C'était un ou deux antiépileptiques plus ou moins une benzodiazépine et plus, éventuellement, une stimulation vagale. C'était bien un traitement en association. En ce qui concerne le niveau d'efficacité, le niveau ici rapporté *versus* placebo – avec, comme vous l'avez vu, un placebo qui a un effet relativement élevé par rapport à d'autres études – le niveau est très correct en termes de patients sans crises tonico-cloniques. Il est du même niveau que l'étude sur le perampanel, par exemple, qui montrait aussi une très bonne efficacité. Je pense que c'est une efficacité qui est intéressante pour le clinicien et je crois d'ailleurs qu'il est probable que ce traitement soit déjà utilisé dans cette indication. Pour finir sur la grossesse, nous n'avons pas un nombre de grossesses suffisant à l'heure actuelle pour donner des directives correctes. Néanmoins, sur les grossesses qui se sont déroulées sous VIMPAT, il n'y a pour l'instant aucun signal négatif. D'autre part, le traitement n'est pas tératogène chez l'animal. Cela ne préjuge pas de la tératogénicité chez l'homme mais c'est tout de même un signal important.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. François Gueyffier.

François Gueyffier, membre de la CT.- Oui, merci. Pour poursuivre la question sur la comparaison au placebo, est-ce qu'il n'aurait pas été possible voire légitime de se comparer à un des traitements actifs qui est utilisé dans cette indication ?

Cécile Marchal.- Alors c'est le problème des études sur les épilepsies généralisées. Comme vous l'avez vu, la fréquence des crises généralisée n'est pas importante. Elle est souvent faible et du coup, cela rend les inclusions difficiles dans ce type d'études. Vous l'avez vu sur le

protocole en double aveugle : la période de recrutement a duré plusieurs années. Ça, c'est la première chose.

Pour montrer une efficacité, l'utilisation du placebo est effectivement peut-être plus simple. On aurait pu utiliser un comparateur mais à ce moment-là, le problème est les risques d'interaction avec le traitement préexistant et la difficulté à juger à la fois des effets secondaires et par exemple des aggravations de crise suivant le comparateur que l'on aurait utilisé.

François Gueyffier, membre de la CT.- Merci.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- 115 centres dans 23 pays ont été inclus. En fait, il fallait un large panel de centres pour avoir un nombre suffisant de patients, qui n'est pas énorme. 239 patients, ce n'est pas énorme.

Cécile Marchal.- Et à partir du moment où l'on utilise un comparateur, il faut recruter une population qui n'a pas eu ce comparateur antérieurement. Cela diminue encore potentiellement le nombre de patients que l'on peut inclure.

Pierre Cochat, le Président.- Le chef de projet ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, j'avais une question pour Madame Marchal. Je voulais savoir dans quelle mesure les antiépileptiques indiqués dans les crises généralisées tonico-cloniques uniquement en association étaient utilisés en monothérapie, après échec d'une première monothérapie par exemple. Je pense à lavétiracétam ou au peramppanel et au lacosamide.

Cécile Marchal.- Cela a été dit tout à l'heure, c'est vrai que le traitement par monothérapie a tout de même bien des avantages pour les patients, et en particulier en termes d'effets secondaires. Effectivement, pour un patient qui ne répond pas à une première monothérapie, nous allons essayer plusieurs autres monothérapies et, en cas d'échec, essayer une bithérapie. Si la bithérapie s'avère totalement efficace, je pense que l'on va essayer de sevrer le premier médicament et de revenir à une monothérapie. Donc oui, certainement. Certains de ces médicaments sont utilisés en monothérapie, il n'y a pas de doutes, mais dans une monothérapie secondaire.

Le chef de projet, pour la HAS.- Secondaire, c'est ça. D'accord. Très bien. Il est pertinent de les recommander uniquement après échec de deux monothérapies ? Non, finalement.

Cécile Marchal.- C'est un petit peu dommage.

Le chef de projet, pour la HAS.- Voilà. Je voulais que vous précisiez pour la place dans la stratégie thérapeutique. Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. S'il n'y a pas d'autres questions, on vous remercie beaucoup et on vous demande de vous déconnecter pour que l'on puisse ensuite discuter et voter. Merci beaucoup, Madame. Au revoir.

Pierre Cochat, le Président.- Michel, tu as des commentaires complémentaires ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Non. C'est un médicament supplémentaire qui sera peut-être un jour utilisé en monothérapie s'ils arrivent à faire une étude sur le sujet.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Nous avons déjà vu VIMPAT dans d'autres indications, notamment des épilepsies partielles. Il est de plus en plus utilisé. Le Bureau propose un SMR important et une ASMR V. On n'a pas discuté l'ISP.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Sans ISP.

Un intervenant.- Sans ISP.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il n'y a pas d'ISP demandée.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Il n'y a pas de raison. Même s'il était demandé, je pense que c'est non. Nous pouvons voter, Élisabeth.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour une absence d'ISP, 20 voix pour un SMR important et 20 voix pour une ASMR V.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Le chef de projet, est-ce qu'une adoption sur table te paraît souhaitable ? Pierre, la CT ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ok. Dans ce cas, s'il n'y a pas d'opposition, on peut partir sur une adoption sur table. Super.

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

INDEX

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'exactitude du terme suivant :

la donne.....5

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