



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 02 juin 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.

1. FYCOMPA – Examen – Extension d’indication

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de déport.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Nous examinons la demande d’inscription sur les listes ville et collectivités de l’antiépileptique FYCOMPA, comprimés pelliculés et suspension buvable du laboratoire EISAI dans deux indications pédiatriques obtenues en novembre 2020. FYCOMPA est indiqué dans les crises d’épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l’enfant âgé de 4 à 11 ans et dans les crises généralisées tonico-cloniques primaires chez l’enfant âgé de 7 à 11 ans ayant une épilepsie généralisée idiopathique.

Le principe actif de ce médicament est le pérampanel, qui est un antagoniste des récepteurs AMPA du glutamate, principal neurotransmetteur excitateur du cerveau. Pour rappel, FYCOMPA comprimés pelliculés a été évalué par la commission en 2013 et en 2016 chez les patients âgés de 12 ans et plus dans ces deux indications. La commission avait alors attribué à ces spécialités un SMR important et une ASMR V.

Plusieurs antiépileptiques sont indiqués et pris en charge dans ces indications pédiatriques. Des recommandations de bonnes pratiques très récentes sur la prise en charge des épilepsies de l’enfant et de l’adulte ont été publiées par la HAS en octobre 2020. Quelques extraits choisis de ces recommandations figurent dans le document préparatoire.

Le laboratoire sollicite un SMR important, sans OP, et une ASMR V dans ces deux indications. La demande repose sur l’extrapolation de données obtenues chez l’adulte et l’adolescent et de deux études en ouvert non comparatives réalisées chez l’enfant, une étude de phase 2 et une étude de phase 3.

L’étude de phase 3 a été conduite dans 80 centres situés aux États-Unis, en Europe, avec 5 centres en France, au Japon et en Corée. Cette étude a évalué la tolérance et la relation exposition/efficacité du pérampanel en association à d’autres antiépileptiques chez 180 patients âgés de 4 à 11 ans, présentant des crises d’épilepsie insuffisamment contrôlées. Les patients ont reçu du pérampanel pendant une période de titration de 11 semaines et une période de traitement de 12 semaines.

À l’inclusion dans l’étude, 19 % des patients étaient traités par un seul antiépileptique, 56 % étaient traités par 2 antiépileptiques et 25 % étaient traités par 3 antiépileptiques. Dans la cohorte des crises partielles, les traitements antiépileptiques concomitants les plus fréquents étaient une benzodiazépine pour 60 % des cas, l’acide valproïque pour 33 % des cas, le lévétiracétam pour 31 % des cas. Dans la cohorte des crises généralisées, c’était une benzodiazépine pour 71 % des cas, le lévétiracétam pour 42 % des cas, la lamotrigine pour 32 % des cas.

En termes d’efficacité, dans la cohorte des crises partielles, avec 40 patients âgés de 4 à 6 ans et 108 patients âgés de 7 à 11 ans, le taux de variation de la fréquence médiane des crises sur 28 jours est de -40 %, avec une fréquence médiane initiale de 25 crises sur 28 jours. Le pourcentage de répondeurs, c’est-à-dire des patients dont la fréquence des crises a été réduite d’au moins 50 %, est de 47 %. Le pourcentage de patients libres de crises est de 11,5 %.

Dans la cohorte des crises généralisées tonico-cloniques primaires, chez les patients ayant un diagnostic d'épilepsie généralisée idiopathique, avec 19 patients âgés de 7 à 11 ans et 3 patients âgés de 4 à 6 ans, le taux de variation de la fréquence médiane des crises sur 28 jours est de -69 %, avec une fréquence médiane initiale de 3 crises sur 28 jours. Le pourcentage des répondeurs est de 64 %. Le pourcentage de patients libres de crises est de 55 %.

Les résultats sont donc globalement en faveur d'une efficacité clinique dans les deux tranches d'âge étudiées, 4 à 6 ans et 7 à 11 ans. Toutefois, ces résultats sont à interpréter avec prudence en raison des limites méthodologiques de l'étude, réalisée en ouvert et non contrôlée, notamment dans la cohorte des patients présentant des crises généralisées du fait du nombre restreint de patients.

Les données d'efficacité et de tolérance sont trop limitées chez l'enfant âgé de moins de 7 ans et n'ont pas permis d'étendre l'indication dans les crises généralisées primaires chez ces enfants.

Je dis un petit mot concernant la tolérance. Aucun nouvel événement indésirable n'a été signalé. Les sensations vertigineuses sont très fréquentes. Les effets de type somnolence, irritabilité, agressivité, semblent plus fréquents chez l'enfant. Des interactions du pérampanel avec les antiépileptiques inducteurs enzymatiques hépatiques de type carbamazépine, oxcarbazépine et phénytoïne, qui augmentent l'intolérance de FYCOMPA, nécessitent des précautions d'emploi.

Des informations sur la tolérance à long terme du traitement sont manquantes, notamment concernant l'impact du traitement sur la fonction cognitive et la croissance des enfants. Enfin, les crises généralisées primaires apparaissent dans des syndromes plus complexes, associant différents types de crises tels que les absences et les crises myocloniques. Le RCP mentionne que les patients concernés doivent être surveillés dans le cadre d'un traitement par FYCOMPA.

Avant de laisser la parole à Jean-Christophe Mercier, qui a expertisé pour nous ce dossier, je souhaite mentionner le dépôt de la contribution de l'EFAPPE, fédération d'associations en faveur de personnes handicapées par des épilepsies, dont les remarques portent sur la forme comprimée de FYCOMPA, seule forme actuellement disponible. La formulation buvable, évaluée par la commission en 2019, n'est toujours pas inscrite au remboursement. Jean-Pierre Thierry nous fera sûrement part des commentaires de cette association. Je vous remercie.

Françoise Degos, la Vice-Présidente. - Merci beaucoup. C'est à toi, Jean-Christophe.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT. - Je ne suis pas sûr d'ajouter beaucoup à ce qu'a dit notre chef de projet, tellement son résumé était extraordinairement complet et informatif. Il y a des petits points sur lesquels il faut insister. C'est le premier inhibiteur d'un mécanisme antiépileptique différent. Cela bloque le canal AMPA, qui est un canal excitateur, ce qui fait que quelque part, lorsque l'on a des épilepsies complexes, on associe plusieurs types de médicaments et plusieurs types de mécanismes.

Le deuxième point est que le chef de projet n'a pas trop fait allusion à l'étude 232, qui était une étude multicentrique, ouverte, destinée à évaluer la pharmacocinétique et la tolérance

et sécurité de la suspension orale, dans laquelle une première conclusion qui a été faite dans la publication du Journal of Child Neurology était que les posologies étaient identiques chez les adultes et chez les enfants. Il a fallu que lors de l'évaluation par l'EMA, on remette en cause ses conclusions en reprenant les dosages et en montrant qu'il y avait effectivement un effet poids-dépendant.

Comme cette molécule a une demi-vie très longue, ceci explique pourquoi les recommandations sont finalement d'augmenter très progressivement la posologie, par tranches de 1 voire 2 semaines, vu la demi-vie très longue de ce médicament, et que les posologies recommandées soient maintenant adaptées au poids de l'enfant, ce qui n'était pas le cas avant, par tranches de 10 kilogrammes, c'est-à-dire moins de 10 kilogrammes, moins de 20 kilogrammes, puis de 20 à 30 kilogrammes et au-delà de 30 kilogrammes.

Le deuxième point qui m'a frappé, c'est que quand même, dans les effets indésirables, la première étude 232, que je viens de citer, et la deuxième étude, insistent sur des comportements agressifs des enfants. Il est difficile de savoir si c'est lié au médicament, si c'est lié à d'autres interférences médicamenteuses ou aux troubles du neurodéveloppement associés à l'épilepsie, mais c'est quand même un tout petit peu problématique. C'est un point de surveillance. Je crois que notre chef de projet a bien dit que c'était une étude ouverte. Nous sommes donc limités dans son interprétation et il y a un faible nombre de patients âgés de 4 à 7 ans.

Par conséquent, mes conclusions sont les suivantes. Premièrement, le pérampandol, ou FYCOMPA, est le premier antagoniste du récepteur AMPA qui est excitotoxique. L'ajout en add-on thérapie à un traitement antiépileptique présentant des crises épileptiques focales ou partielles, éventuellement secondaires généralisées ou d'emblée généralisées et tonicocloniques, est partiellement voire totalement efficace. Il y a une tranche d'enfants où il y a une disparition des crises.

Deuxièmement, s'agissant des effets indésirables qui sont couramment observés dans cette population d'enfants épileptiques, il faut relever la fréquence des modifications du comportement de type agressivité. La posologie doit maintenant être adaptée au poids, ce qui n'était pas totalement ce qui avait été publié initialement. Il faut insister sur la longue demi-vie de ce médicament.

Comme nous sommes dépendants de l'AMM, la revendication actuelle, chez les 4 à 11 ans pour les crises d'épilepsie partielles et les 7 à 12 ans pour les crises généralisées, soit une différence d'âge de seulement 3 ans, est un peu artificielle. On va se trouver dans l'AMM et hors AMM assez rapidement. Finalement, je suis la revendication d'un SMR important comme chez l'adulte, d'une ASMR V comme chez l'adulte et pas d'ISP. Par conséquent, ces revendications, comme revendiquées par le laboratoire, tiennent compte des avis antérieurs de la CT pour l'utilisation de ce médicament chez les adultes, donc il n'y a pas lieu de les modifier.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci, Jean-Christophe. Il y a une contribution de patients.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Oui. Je vais présenter l'association, qui s'appelle l'EFAPPE. C'est une association agréée au niveau national par le ministère de la Santé, renouvelée en 2017. C'est une fédération de 18 associations et à peu près 2 700 adhérents personnes physiques. Elle est très impliquée au niveau de différentes instances, elle collabore avec la HAS et l'ANSM notamment, mais aussi avec les groupes maladies rares et groupes de réflexion sur les épilepsies.

Sur leur contribution, je passe assez rapidement sur l'impact de la maladie chez l'enfant puisque nous l'avons déjà vu, avec la répétition des crises et l'impact sur le neurodéveloppement assez hétérogène, la fréquence des séjours hospitaliers, notamment les états de mal et blessures. L'association dit que dans ce contexte, elle est très attentive à la balance bénéfique/risque, qui n'est pas toujours facile à objectiver. Les épilepsies pharmacorésistantes ont évidemment un impact direct important sur le développement des enfants, un impact au moins aussi important sur la famille et les proches qui plonge les parents dans l'anxiété et l'isolement social. Nombre de ces parents vivent une dépression et un éclatement du couple, évidemment, puisqu'il y a une surveillance de tous les instants. Elle rappelle que 20 % à 30 % des enfants restent pharmacorésistants donc a priori c'est la population cible.

Il y a une réticence à envisager la chirurgie, d'après l'association, qu'elle qualifie d'excellente indication, mais qui est un acte lourd, invasif, dont les étapes sont longues et pour lequel les familles peuvent être très réticentes.

En ce qui concerne ce médicament, ils ont eu des retours à travers leur réseau, en distinguant trois cas de figure. Il y a des familles qui rapportent une nette amélioration avec FYCOMPA, avec un enfant de 8 ans sans crise depuis un an et demi après une énième hospitalisation en réanimation pour un état de mal. Il y a un deuxième groupe avec une amélioration relative mais des vertiges obligeant à ne prendre le FYCOMPA que le soir au coucher. Il y a un troisième groupe qui parle d'un échec de plus pour un traitement de l'épilepsie de leur enfant, avec notamment trop d'effets secondaires importants, les vertiges, les chutes, l'irritabilité, l'agressivité.

La présentation en comprimés pelliculés peut poser problème. Ils demandent aussi si le broyage-dilution est susceptible d'altérer la pharmacodynamie de ce produit.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- En sachant qu'il y a une suspension buvable. Elle est à l'inscription. Elle existe déjà.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Elle n'est pas disponible.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Elle avait été évaluée par la commission mais elle n'est pas inscrite.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Ils connaissent FYCOMPA parce qu'ils ont les éléments de la littérature sur les bénéfices, etc. Dans les relations avec les neurologues, ils connaissent aussi FYCOMPA donc ils tiennent compte de l'absence du recul d'usage chez les enfants, notamment prépubères.

Ils recommandent quand même dans leur synthèse une extension de FYCOMPA, qui a montré des bénéfices chez les jeunes de plus de 12 ans et qui peut améliorer l'épilepsie chez un certain nombre d'enfants. Ils insistent en disant « il faudra toutefois veiller aux effets secondaires possibles, très variables selon la plurithérapie administrée ». Ils reviennent au final sur le problème posé par la déglutition du comprimé pelliculé, donc je pense qu'il faudrait les rassurer ou les informer sur les conséquences d'un broyage sur les propriétés médicamenteuses.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'aurais juste une petite remarque sur la remarque de Jean-Pierre. Nous avons effectué une enquête sur l'impact sur les parents d'une première crise convulsive, crise fébrile. La moitié des parents pensait que leur enfant était en train de mourir. Quelque part, c'est vrai que lorsqu'un enfant est convulseur itératif les parents se sont habitués, mais l'impact d'un enfant convulseur sur une famille peut être absolument considérable, notamment dans la perception de cette maladie.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui. Michel Clanet a des commentaires.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je vais faire quelques commentaires. D'abord, puisque vous avez parlé de l'impact sur les parents, n'oublions pas également que dans l'épilepsie, il y a de temps en temps, dans des crises ou après des crises, ce que l'on appelle les SUDEP, c'est-à-dire les morts subites. C'est quand même un sujet de préoccupation des experts qui prennent en charge les épilepsies, parce que c'est une réalité.

Deuxièmement, les familles ont fait référence à la chirurgie. Il faut bien considérer qu'aujourd'hui, certaines épilepsies partielles pharmacorésistantes peuvent être traitées par la chirurgie, mais comme je viens de vous le préciser, ce sont des épilepsies focales dans lesquelles les explorations vont permettre d'identifier un foyer épileptogène qui soit dans une zone fonctionnellement accessible, ce qui représente une sélection très précise et très particulière, moyennant quoi quand elle est bien faite, cela fonctionne.

Troisièmement, ce médicament est un médicament de plus dans l'arsenal thérapeutique vis-à-vis du traitement de l'épilepsie. Ce qu'a souligné Jean-Christophe, c'est effectivement qu'il a la particularité d'avoir un mécanisme d'action un peu différent de tous les autres, puisqu'il agit sur le métabolisme exciteur du glutamate. Bien entendu, comme tous les médicaments de l'épilepsie, il est d'abord essayé en add-on, chez les patients pharmacorésistants, et ce n'est que dans un deuxième temps qu'on l'utilise et qu'on l'essaie en monothérapie. Il arrive là dans l'arsenal avec les autres médicaments et il sera utilisé d'abord dans le contexte de la pharmacorésistance. On cherche toujours, dans le contexte de la pharmacorésistance et particulièrement chez l'enfant, à utiliser le moins de médicaments possible. Dans le contexte de la pharmacorésistance, on considère qu'au-delà de deux médicaments, le troisième médicament n'est pas indispensable. Cela veut dire que cela ne marche pas ou que cela ne marche pas bien, sauf dans certains cas particuliers d'encéphalopathies, et on change de médicament.

Le dernier point que je voudrais souligner concernant ce produit, ce sont les effets cognitifs chez l'enfant. L'utilisation de tous les antiépileptiques doit amener à s'interroger sur les effets dans le développement cognitif, dans le court et le long terme. Autant, on sait qu'il peut y avoir des effets indésirables sous la forme d'irritabilité, mais il est important également d'avoir

des études à plus long terme pour savoir si, par rapport aux autres médicaments, il a plus ou moins d'effet sur les conséquences cognitives, donc sur les acquisitions des enfants. Voilà ce que je voulais préciser.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Très bien. Merci beaucoup, Michel. Serge Kouzan a une question sur la valorisation proposée.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui. On parle d'ASMR V. Je voulais savoir si cette ASMR V était positionnée par rapport à l'hétérogénéité de réponse des autres médicaments, où il y a quelques épilepsies résistantes qui marchent pour les uns et pas pour les autres, et vice versa, ou si c'était une ASMR IV compte tenu du fait qu'il y a des améliorations avec des disparitions de crises, même si l'amélioration n'est pas miraculeuse, mais on ne s'attend pas à un miracle dans cette pathologie.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Veux-tu répondre, Jean-Christophe, ou veux-tu que je dise un mot ? Le point est que nous sommes, dans ces situations, dans un contexte de pharmacorésistance où déjà plusieurs types de médicaments ont été essayés, donc le médicament est utilisé, vis-à-vis du placebo comme comparateur, en add-on. Par conséquent, tant que l'on n'a pas des études en monothérapie vis-à-vis d'un comparateur utilisé, on ne peut pas dire qu'il est supérieur ou non. Pour le moment, il faut le classer en ASMR V. C'est un médicament supplémentaire dans le contexte et on les essaie les uns après les autres.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Nous n'étions pas forcément dans la définition de la pharmacorésistance pour tous les patients. Il y avait des patients qui n'étaient traités que par un seul antiépileptique. On ne sait pas dans quelle mesure ils avaient eu plusieurs monothérapies ou des bithérapies, et cet essai est non contrôlé. Il n'y a pas de comparateur.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tout à fait.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Y a-t-il d'autres questions ? Le laboratoire demande un SMR important, une ASMR V, et pas d'ISP. C'est un alignement avec ce qu'avait l'adulte, c'est-à-dire un SMR important, une ASMR V et pas d'ISP. Nous allons passer au vote.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Souhaitez-vous que nous votions pour ou contre l'alignement chez l'adulte ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, si possible.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous l'avons déjà fait.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous pouvez faire cela, bien sûr.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 28 voix pour l'alignement comme chez l'adulte, donc une absence d'ISP, un SMR important une ASMR V.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Très bien. Quelqu'un a-t-il une objection à ce que nous l'adoptions sur table ?

(La commission n'exprime aucune objection.)

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