

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.

ONTOZRY (ATUp) (cénobamate) (CT-19275) ARVELLE THERAPEUTICS NETHERLANDS
B.V. Examen Inscription (CT)

Pierre Cochat, le Président.- On démarre tout de suite.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je regarde juste pour les déports. Il n'y a pas de déport sur ce produit.

(Fabrice Bartolomei rejoint la séance)

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Bonjour Monsieur Bartholomei. Merci de nous consacrer un peu de temps. Merci de votre expertise sur ce dossier pour ONTOZRY. Il va d'abord être présenté par notre chef de projet, ensuite, on vous donnera parole et on discutera.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de l'antiépileptique ONTOZRY, cénobamate, sous la forme de comprimés pelliculés du laboratoire ARVELLE THERAPEUTICS NETHERLANDS, dans son indication obtenue le 26 mars dernier.

ONTOZRY est indiqué chez l'adulte atteint d'une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs pour le traitement adjuvant des crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire. La demande d'inscription du laboratoire repose sur une étude de phase IIb, une étude de phase II, une étude de phase III de tolérance et une méta-analyse regroupant 23 études.

L'étude principale de phase IIb est une étude multicentrique internationale, randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo, ayant pour objectif principal d'évaluer l'intervalle des doses efficaces du cénobamate de 100 à 400 milligrammes par jour, en tant que traitement adjuvant des crises d'épilepsie partielles.

Cette étude a été suivie d'une phase d'extension en ouvert, d'une durée médiane de 65 mois. Elle a été conduite dans 107 centres dans 16 pays, dont 3 centres en France, qui a inclus 4 patients. Dans cette étude, 437 patients ont été randomisés, avec un âge médian de 38 ans. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3 et le nombre médian de traitements concomitants était de 2. Les patients ont reçu le cénobamate pendant 18 semaines, répartis en une période de titration de six semaines et une période d'entretien de douze semaines.

Concernant les résultats d'efficacité, la supériorité du cénobamate a été démontrée sur la variation de la réduction de la fréquence des crises focales pendant la période d'entretien par rapport à l'inclusion. On a observé un pourcentage de réduction de 56,5 % dans le groupe cénobamate 200 milligrammes par jour versus 27 % dans le groupe placebo ; et 63 % dans le groupe cénobamate, 400 milligrammes par jour versus 27 % dans le groupe placebo. C'est une réduction relative de 29,5 % et 36 % selon la dose.

Le critère de jugement secondaire de cette étude, c'était la proportion de patients répondeurs présentant une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises focales pendant la phase d'entretien par rapport à l'inclusion. En l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha, ces résultats sont considérés comme exploratoires.

La supériorité du cénobamate, 200 milligrammes par jour, a également été démontrée au cours de la deuxième étude de phase II, cette fois sur la variation de la fréquence des crises focales entre l'inclusion et la période de traitement de douze semaines, avec une réduction de 34,1 % du nombre médian de crises mensuelles.

Concernant la tolérance, maintenant, les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe cénobamate ont été les étourdissements, 34 %, la somnolence, 23,6 % et les maux de tête, 18,7 %. Pour cette inscription, le laboratoire revendique un SMR important, pas d'ISP et une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique.

Le professeur Fabrice Bartolomei a été sollicité comme expert externe pour ce dossier et on a également sollicité le Professeur Sylvie Chevret pour l'aspect méthodologique.

Nous n'avons pas reçu de contribution patients pour ce dossier. Professeur Bartolomei, je vous laisse la parole. Voulez-vous que je partage les slides ?

Fabrice Bartolomei.- Peut-être que je peux le faire, je ne sais pas. J'ai quelques diapositives, je ne vais pas vous ennuyer trop longtemps. Je vous remercie de m'avoir fait partager cette expérience.

Je voulais juste vous rappeler un peu le contexte dans lequel s'inscrit cette demande, qui est celui des épilepsies pharmacorésistantes focales. Vous savez que les épilepsies sont des maladies hétérogènes dans leur cause. Il y a deux grands groupes pour les épilepsies. Vous voyez sur la gauche, dans ce diagramme, les classifications des crises et des syndromes épileptiques. Vous avez des épilepsies focales, des épilepsies généralisées et d'autres formes.

En gros, les épilepsies focales représentent deux tiers des épilepsies, qui elles-mêmes touchent à peu près 1 à 2 % de la population. Ce que l'on voit sur la droite de cette diapositive, j'espère que maintenant, tout le monde la voit, c'est qu'effectivement, vous avez à peu près 33 % de patients épileptiques qui résistent aux traitements. Sur ces 33 %, 20 %, en gros, sont éligibles à une chirurgie d'épilepsie qui elle-même donne 60 % de succès.

Actuellement, vous avez ce qui est en bleu sur ce diagramme de droite, 80 % des patients pharmacorésistants qui ne sont pas opérables et 40 % de patients opérés qui sont en échec. Ce qui fait qu'on a une proportion à l'heure actuelle de patients épileptiques pharmacorésistants qui sont sans solution thérapeutique curative. D'où l'importance évidemment de développer des nouvelles thérapeutiques, qu'elles soient médicamenteuses, ou d'autres techniques, notamment de neuro-modulation.

Ce qui a été mis en avant dans ces études du cénobamate, ce sont ces épilepsies

pharmacorésistantes. La définition prise dans les études, c'est une définition reconnue depuis 2010 par la Ligue internationale contre l'épilepsie. C'est le fait que si un patient échoue à deux antiépileptiques, on peut considérer qu'il a de grandes chances, ou qu'il est pharmacorésistant, étant donné le faible taux de rémission que l'on a, à chaque fois que l'on rajoute à une bithérapie un nouveau traitement.

Les épilepsies focales pharmacorésistantes peuvent être de nature variable. Il y a des facteurs de risque, je ne vais pas m'étendre là-dessus, bien évidemment. Elles sont structurelles, avec des anomalies, notamment malformatives, du développement cortical. Je vais passer.

Ce qui est embêtant, c'est que malgré l'ajout des nouveaux médicaments antiépileptiques, depuis une vingtaine d'années, on a des médicaments antiépileptiques de troisième génération, globalement, le taux de patients pharmacorésistants reste statistiquement assez stable. Une petite amélioration et une petite diminution du nombre. Cela a été montré notamment par les études en Ecosse de Martine Brody.

Les épilepsies pharmacorésistantes, ce sont des épilepsies qui touchent en général le sujet jeune, qui touchent 30 à 40 % des cas d'épilepsie focale, elles sont associées à des hauts risques de comorbidité. J'insiste beaucoup, notamment sur les risques cognitifs. Il y a beaucoup de troubles cognitifs chez les patients, mais aussi psychiatriques.

Chaque fois qu'on introduit un nouveau médicament, il faut évidemment faire très attention à ce risque psychiatrique, notamment dépressif. Il y a aussi chez ces malades un risque de mort prématurée, notamment par accident, notamment les noyades qui sont la première cause accidentelle, ou de mort soudaine inattendue d'épileptique, la SUDEP, qui touche particulièrement ces patients pharmacorésistants.

L'incidence en France de l'épilepsie pharmacorésistante. Nous avons estimé qu'il y avait entre 120 000, 130 000 et 150 000 patients pharmacorésistants. Je ne répète pas ce que j'ai dit sur la chirurgie, elle n'est possible que dans une minorité des cas. Evidemment l'introduction des antiépileptiques de troisième génération augmente, et j'imagine que vous avez traité dernièrement d'autres antiépileptiques, correspond à un réel besoin. Je passe aussi sur le fait que les anciens antiépileptiques avaient plus souvent plus d'effets secondaires.

On m'a aussi demandé de rappeler la stratégie de prise en charge de ces patients pharmacorésistants. Elle passe par un bon diagnostic de pharmacorésistance. L'optimisation des traitements antiépileptiques, cela veut dire essayer, malgré le fait qu'il y ait une pharmacorésistance, on peut atténuer les crises, leur fréquence, mais aussi leur intensité. C'est important d'avoir des médicaments, notamment antiépileptiques, qui agissent sur les crises généralisées, tonico-cloniques, sur ce qu'on appelle la généralisation secondaire dans les crises focales, qui est associée au risque de chute, de blessures et surtout de morts soudaines.

Il faut traiter les comorbidités, éviter les antiépileptiques qui aggravent les troubles anxieux et dépressifs. C'est un problème avec beaucoup de nouveaux antiépileptiques qui peuvent avoir un

impact sur ces aspects. Il faut envisager d'autres traitements, dans ce cadre, bien sûr, la chirurgie, des techniques de neuromodulation, notamment.

Quand on fait de la polythérapie, on est intéressé par le fait d'associer des médicaments qui agissent dans différents modes d'action. Par exemple, on ne va pas associer des bloqueurs des canaux sodiques ensemble. On peut le faire, mais on va plutôt favoriser des associations avec d'autres antiépileptiques. Chaque fois qu'on a un nouveau traitement antiépileptique, on aime bien avoir un mode d'action différent pour ces raisons de polythérapie rationnelle. Je passe là-dessus. Ce n'est pas un sujet.

Ce qui est important sur la prise en charge de ces patients, c'est qu'il faut que leur prise en charge soit faite dans des centres de référence, ou de compétences en épilepsie complexes et rares, et notamment avec la possibilité (c'est un schéma que j'avais fait pour la CNAM il y a quelques années pour la Ligue française contre l'épilepsie), que l'on puisse bilancer ces patients des services très spécialisés. Ils pourront faire le point complet sur ces épilepsies, orienter la thérapeutique, y compris chirurgicale.

Si l'on en vient au cénobamate. Je ne rappelle pas évidemment ce qui nous a été dit, notamment les études contrôlées de phases II et III qui ont permis de démontrer son efficacité. Actuellement, on a une ATU de cohorte. Je n'ai pas d'expérience personnelle très large, puisque je n'ai actuellement qu'un seul patient. Je ne peux vous faire qu'un compte-rendu de la littérature.

Les caractéristiques générales de ce médicament, de ce que j'en ai retenu, c'est qu'il avait un potentiel assez important du fait de ces études précliniques qui montrent un potentiel assez large sur plusieurs modèles d'animaux. Son mode d'action est intéressant puisqu'il est à la fois agoniste, gabaergique et bloqueur des canaux sodiums. Il a une pharmacocinétique qui est peut-être moins favorable avec une demi-vie longue qui autorise une seule prise par jour, mais des interactions médicamenteuses possibles.

Ses effets secondaires semblent doses dépendantes, essentiellement sur le système nerveux central. On a vu qu'au départ, il y avait une petite alerte sur le risque cutané, et notamment de DRESS syndrome, mais qui semble avoir été très diminué par la diminution de la rapidité de titration. C'est fréquent avec certains antiépileptiques. Sur l'efficacité, je ne vais pas y revenir tout de suite.

Sur l'analyse critique que je vous ai donnée et sur les critères que vous m'aviez demandés d'analyser, je les ai un peu résumés ici.

Sur la méthodologie, vous avez des méthodologistes qui vont mieux que moi analyser l'aspect. Ce que je peux dire, c'est que cela correspond à une étude qui me semble assez classique dans le cas des épilepsies focales, et notamment sur les critères primaires et secondaires.

Les indications, la posologie, la durée de traitement est-elle prévue par l'AMM ? La titration est celle qui a été proposée dans l'étude ouverte, avec une titration beaucoup plus progressive, ce

qui évite les effets secondaires cutanés. Il y a à peu près 10 à 12 % d'effets indésirables cutanés, mais qui sont des allergies bénignes, dans ce que j'ai pu lire.

La population testée dans ces essais, c'est celle des épilepsies pharmacorésistantes, avec un nombre de médicaments, une durée d'évolution de la maladie qui est tout à fait représentative.

Les critères diagnostiques sont classiques, notamment sur la pharmacorésistance. Pour le choix du comparateur, il n'y a pas de médicaments de référence. Il y a des études comparatives, mais pas à ce stade de l'étude en médicament. C'est donc un placebo.

Il faut noter que les réponses au placebo dans les études cénobamate sont assez importantes, puisqu'on a des réponses autour de 25 %. Ce n'est pas négligeable.

Le critère principal, c'est le nombre de répondeurs en Europe et la fréquence des crises aux USA. Les deux critères ont été pris en compte.

Sur l'apport du médicament, pour vous rappeler simplement qu'aujourd'hui, il y a plus de 20 médicaments antiépileptiques, une dizaine qui sont sortis au cours des 15 dernières années. Il faut dire que tous ces médicaments vont avoir un taux de répondeurs qui est entre 25 et 40 %. Le taux de placebo en général, c'est 15 ou 20 %. Je vous ai dit qu'avec les études ONTOZRY, il est un peu plus élevé. Mais ce qu'il est important de noter, c'est qu'en général, et je vous ai mis, par exemple, l'un des derniers médicaments sortis qui est le BRIVIACT, où vous avez un taux de répondeurs complet, c'est-à-dire 100 %. C'est l'arrêt des crises dans la période de l'essai qui est en général de moins de 10 % autour de 5 % en moyenne, avec les doses les plus élevées. On va voir qu'avec ONTOZRY, ce qui semble être un apport supplémentaire, ce taux de répondre à 100 % est plus important.

Je vous rappelle aussi que les techniques de stimulation que l'on utilise dans les épilepsies pharmacorésistantes non opérables ou en échec de traitement chirurgical, c'est la stimulation vagale, ou des simulations cérébrales profondes. Il y a notamment la stimulation du noyau antérieure du thalamus. Là encore, nous avons un taux de répondeurs qui est autour de 50 %, mais un taux de libres de crises sous ces techniques qui est en général de 4 à 5 %.

Sur l'apport du médicament, l'impression que j'ai, c'est que c'est un médicament qui a une efficacité, même s'il n'a pas d'étude directe, au moins comparable aux autres nouveaux antiépileptiques. Le pourcentage de répondeurs apportés, notamment dans l'étude de Krauss, qui est l'étude la plus complète, de phase III, ce sont des chiffres plutôt élevés par rapport aux études antérieures des autres antiépileptiques. En sachant que la réponse au placebo est un peu supérieure aussi dans ces études.

Ce qui est probablement l'aspect le plus intéressant de ce médicament est le fait que le taux de répondeurs à 100 %, c'est-à-dire le patient libre de crises, atteint 11 % à 200 milligrammes, ce qui est la fourchette très haute et même un peu supérieure des autres épileptiques testés jusqu'à présent pour cette indication. On atteint même un taux très élevé, pour cette population bien

sûr, de 21 % à 400 milligrammes. Je ne sais pas si beaucoup de patients pourront aller jusqu'à 400 milligrammes par jour, mais c'est à noter.

C'est un médicament qui semble efficace dans toutes les formes de crises focales, notamment les crises secondairement généralisées. Je vous ai dit que c'était associé au risque de SUDEP, donc potentiellement intéressant. Les effets secondaires sont doses dépendantes essentiellement limités aux effets centraux. Il y a aussi des effets cutanés à surveiller qui peuvent être atténués par une titration lente du médicament avec une augmentation de 12,5 milligrammes toutes les deux semaines.

En conclusion, c'est un médicament qui a vraiment un profil d'efficacité très intéressant, notamment sur cet espoir de rendre libre de crises une proportion assez importante. Cela va jusqu'à un cinquième des patients ayant une épilepsie focale pharmacorésistante, par rapport aux antiépileptiques disponibles et même aux techniques de neuro-stimulation que l'on a. C'est un médicament qui a un large spectre, on sort un peu de l'indication des épilepsies focales pharmacorésistantes, mais qui potentiellement pourrait être utilisé dans d'autres formes d'épilepsie. Je ne sais pas si je suis allé assez vite.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup. Non, c'était parfait, très clair. Il y a une première question de Michel Clanet.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Merci de votre excellente présentation sur le sujet. On attendait bien cela. La question que je voudrais vous poser, c'est la relation du cénobamate avec le felbamate. C'est la même famille, ils sont proches l'un de l'autre, et par conséquent, y a-t-il les mêmes risques potentiels de toxicité ? Quel est votre avis là-dessus ?

Fabrice Bartolomei.- Je n'ai pas vu d'alerte sur la toxicité, notamment hépatique. Il n'y a pas eu d'effet secondaire sur ce plan, ni même sur les lignées hématologiques. Je ne peux pas vous en dire plus. Cela a été étudié, notamment dans l'étude de phase II. C'est vrai que c'est une parenté chimique, on doit un peu se méfier de ces effets.

Pierre Cochat, le Président.- Comme vous l'avez dit pour vous, la comparaison versus placebo vous va, méthodologiquement parlant.

Fabrice Bartolomei.- Elle est très classique à ce stade de développement. Après, ce que l'on aimerait, c'est plus d'études comparatives des nouveaux antiépileptiques entre eux. Aujourd'hui, ce n'est quasiment pas disponible. Quel est l'apport du cénobamate par rapport au brivaracetam par exemple, par rapport à des médicaments comme le perampanel. Si on prend les trois derniers sortis, aujourd'hui, on n'en a aucune idée.

Pierre Cochat, le Président.- Aucun n'est considéré un peu comme la référence ?

Fabrice Bartolomei.- La référence reste la carbamazépine. Il n'y a aucun nouveau médicament dans les épilepsies focales pharmacorésistantes qui ait montré une supériorité. Il y a des études

de non-infériorité, mais aucune étude n'a montré que ces antiépileptiques sont supérieurs à la carbamazépine, qui reste le médicament de référence.

Le problème, c'est que l'on en donne beaucoup moins, et on en donne moins aux femmes en âge de procréer pour des raisons un peu tératogènes, mais surtout de contraception. C'est un inducteur enzymatique puissant, donc il y a une réserve sur ses effets cardiovasculaires et endocriniens.

Aujourd'hui, les études en adonne de ces épilepsies pharmacorésistantes utilisent toujours un placebo. Après, des études sont faites après, vous avez la sanat qui compare, par exemple, plusieurs antiépileptiques sur des études plus ouvertes à ce moment-là, et qui sont intéressantes parce que ce sont des études plus proches de la vraie vie et qui montrent des différences. Mais il n'y a pas d'études directes qui comparent avec un médicament de référence. C'est difficile de trouver un médicament de référence en plus, parce que les patients sont déjà souvent traités. C'est un peu moins le cas aujourd'hui. On pourrait faire une adonne avec de la carbamazépine, mais ce n'est pas trop dans l'air du temps non plus.

Pierre Cochat, le Président.- Sylvie Chevret.

Mme Chevret, membre de la CT.- J'avais une question sur le choix du critère de jugement. En lisant le protocole, je me suis aperçue que le critère de jugement principal n'était pas le même aux États-Unis et en Europe. Aux États-Unis, c'est la variation du taux moyen sur 28 jours de crise en incluant la période de titration. Alors que sur l'Europe, c'est le pourcentage de répondeurs uniquement pendant la phase de maintenance, quand ils ont atteint la dose cible, qui est définie de façon linéaire, puisque c'est une réduction d'au moins 50 % des crises.

A votre avis, le fait de choisir l'un ou l'autre, on s'en fiche ? Y en a-t-il un qui est plus pertinent que l'autre ? Pourquoi binariser ? On perd de l'information en même temps. Pourquoi avoir choisi la période ? Cela a une autre répercussion, parce que ce ne sont pas les mêmes malades qui sont utilisés pour les deux critères, puisqu'ils font de l'ITT modifié. Les malades qui n'ont pas atteint la phase de maintenance, ils les excluent. Je trouve que c'est un nombre non négligeable de patients qui sont exclus. Il y en a environ 10 %.

Je voulais un commentaire là-dessus du clinicien que vous êtes. Est-ce habituel dans ces essais ?

Fabrice Bartolomei.- C'est tout à fait habituel. La FDA a pris le critère de réduction de la fréquence des crises sur l'ensemble de l'essai et l'Agence européenne a pris un critère qui était beaucoup plus utilisé. En Europe, on a toujours quasiment utilisé le critère de répondeur, parce que le critère de répondeur est un critère plus binaire et plus facile à intégrer mentalement.

Je préfère, le critère de répondeur parce que cela vous donne un *cut-off*. C'est plus facile à repérer parce que vous avez un tel écart type dans une réponse moyenne. On voit que finalement la réponse moyenne et le taux de répondeurs c'est assez proche. Mais je trouve que le taux de répondeurs image mieux. De plus en plus, on met un taux de répondeurs à 50, puis à 75, puis à

90, puis à 100 %. Mais c'est très classique. L'agence européenne est basée sur ce taux de répondeurs.

J'avoue que dans mes études, ce n'est pas sur les médicaments, c'est sur la chirurgie de l'épilepsie, sur les techniques de neuromodulation, j'aime bien avoir ce critère de taux de répondeurs. Il prend en compte les patients qui ont continué l'étude, qui ont bien atteint la phase maintenance, mais globalement, c'est ce qui nous intéresse, c'est sur l'efficacité.

Mme Chevret, membre de la CT.- Mais vous extrapolez à l'ensemble, quelque chose qui a été observé sur un sous-ensemble.

Fabrice Bartolomei.- C'est le sous-ensemble des patients qui continuent le médicament, qui n'ont pas arrêté en général pour effet secondaire.

Mme Chevret, membre de la CT.- Les 10 % d'arrêts, c'est aussi habituel dans ce type d'essai ?

Fabrice Bartolomei.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Une question de Serge Kouzan.

M. Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. Dans ces études, en adonne, y a-t-il eu des analyses de sous-groupes pour voir si, en fonction des médicaments auxquels les patients étaient résistants, il y avait une efficacité différentielle ?

Fabrice Bartolomei.- Il y a eu des études en cours qui essayent de voir s'il y a des associations. Ce sont les données de laboratoire, ce n'est pas publié. Mais à ma connaissance, rien n'est sorti pour l'instant. Après, on peut imaginer que vu le mode d'action, peut-être que l'association avec des produits bloqueurs de canaux sodium est moins intéressante que d'autres produits.

En général, quand on essaye de corrélérer un mode d'action et les associations, il n'y a pas grand-chose qui sort, parce que probablement, c'est extrêmement multifactoriel. Je vous ai montré une diapositive, où j'ai dit qu'on associait des bloqueurs de canaux et les autres de façon complémentaire. Mais quand on fait de la polythérapie rationnelle sur les études, cela ne sort pas tellement.

Ce qui peut sortir, ce sont les interactions pharmacocinétique. Par exemple, on sait qu'avec le cannabidiol l'association au clobazam, il y a des synergies pour des interactions à la fois pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. A ma connaissance, avec le cénobamate, pour l'instant, rien n'est sorti. Il y a des interactions, notamment avec le phénobarbital et la phénytoïne, qui sont en général exclus des études. Mais là, je n'ai pas de données à ma connaissance, non.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Une dernière question de Francis Bonnet.

M. Bonnet, membre de la CT.- Bonjour. Vous avez en partie répondu à ma question, c'était de

savoir si quand vous avez une épilepsie pharmacorésistante, vous utilisez la stratégie du produit A, puis le B, puis le C ou A plus B plus C.

Fabrice Bartolomei.- Cela dépend un peu des épiléptologues. Je suis plutôt pour une bithérapie très rapide, dès lors que la monothérapie échoue pour des raisons de synergies de certains antiépileptiques entre eux, et surtout d'éviter qu'une monothérapie. Enfin cela dépend de la sévérité des épilepsies, à dire vrai. Si vous avez une épilepsie à crises fréquentes, crises dangereuses, l'urgence c'est d'arrêter les crises. Arrêter une monothérapie pour passer à une autre, c'est souvent dangereux dans ces cas. Là, il faut aller d'emblée vers une bithérapie qui est souvent mieux supportée qu'une monothérapie à forte dose, plutôt que d'enchaîner les monothérapies. Mais on peut enchaîner les monothérapies si quelqu'un fait des crises relativement rares.

M. Bonnet, membre de la CT.- Dans ce cas, vous envisagez des associations plutôt qu'une substitution ?

Fabrice Bartolomei.- Dans le cas d'une épilepsie qui risque d'être pharmacorésistante...

M. Bonnet, membre de la CT.- Avec le nouvel antiépileptique ?

Fabrice Bartolomei.- De toute façon, ce nouvel antibiotique est en add-on, on a un traitement antérieur et on va rajouter ce médicament. Ce que l'on fait dans ce cas, c'est que si le médicament que l'on rajoute est efficace, on va éventuellement réduire ceux qui étaient antérieurement prescrits. Voire même, on sort un peu de l'AMM, avec une monothérapie de substitution, c'est-à-dire qu'après, on enlève celui qui a été remplacé par le nouveau. Mais pour l'instant, sur le design des études, et sur ce qui a été fait, si l'on rajoute du cénobamate, c'est en plus.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Très bien. Merci beaucoup pour toutes ces précisions et pour votre présentation.

Fabrice Bartolomei.- Je vous en prie. Merci.

Pierre Cochat, le Président.- On va vous demander de vous déconnecter pour qu'on puisse discuter et voter.

Fabrice Bartolomei.- Merci. Bonne discussion. Au revoir.

(Fabrice Bartolomei quitte la séance)

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Avez-vous encore des commentaires ou des questions ? OK. Je vais vous dire ce que nous avons proposé. Le Bureau proposait un SMR important et une ASMR V au regard de l'étude versus placebo.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'était demandé par le laboratoire, je crois.

Pierre Cochat, le Président.- C'est ce qui était demandé par le laboratoire.

Mme Chevret, membre de la CT.- Ils ne demandaient pas IV ?

Pierre Cochat, le Président.- IV oui. Un SMR important, une ASMR IV et pas d'ISP.

Mme Chevret, membre de la CT.- Tu n'as pas dit V ? Je n'ai pas compris.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est un médicament supplémentaire dans le traitement de l'épilepsie pharmacorésistante. Il est impossible de le situer par rapport aux autres, il va être essayé. S'il ne marche pas, un autre va arriver. Il n'y a pas de possibilité de le considérer comme supérieur par rapport aux autres. Il mérite un V dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie pharmacorésistante, à mon sens.

Pierre Cochat, le Président.- J'ai posé la question du traitement de référence en troisième ligne. Il a répondu par la première ligne.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Le traitement de référence, c'est la carbamazépine.

Pierre Cochat, le Président.- Mais pas en troisième ligne.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est la référence en première ligne. On traite toujours d'abord par la carbamazépine, sauf s'il y a des contre-indications.

Pierre Cochat, le Président.- On proposait important V. Serge : y a-t-il un antiépileptique qui a une ASMR IV ? Là, je me tourne vers le SEM.

M. Mercier, membre de la CT.- Oui, dans certaines indications particulières. EPIDYOLEX, c'était dans Lennox Gastaut et le Dravet pour répondre oui.

M. Kouzan, membre de la CT.- Est-ce que c'était en adonne aussi, dans ce cas précis ?

M. Mercier, membre de la CT.- Oui, c'était en adonne, il y avait quatre antiépileptiques.

Pierre Cochat, le Président.- On vote.

M. Daubert, membre de la CT.- Mais là, vous avez vu le nombre d'antiépileptiques dans l'épilepsie de l'adulte, c'est considérable.

M. Daubert, membre de la CT.- On se croirait dans le diabète.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est important.

Pierre Cochat, le Président.- Il apparaît plus d'une vingtaine de produits.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est une remarque de cardiologue.

M. Daubert, membre de la CT.- La même chose pour l'hypertension aussi.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai. Il n'y avait pas de demande d'ISP.

(Il est procédé au vote.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Vous étiez 16 à voter. Il y a 16 SMR importants et 16 ASMR V.

Claire Brotons, pour la HAS.- Est-ce possible de l'adopter sur table ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui. OK.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude des noms et termes suivants :

Martine Brody, 4

SEM, 11

sanat, 8