



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 SEPTEMBRE 2021

stiripentol

DIACOMIT 100 mg, gélule

Mise à disposition d'un nouveau dosage

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) et insuffisamment contrôlées par l'association clobazam / valproate de sodium.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux dosages déjà disponibles (DIACOMIT 250 mg et 500 mg, gélule)

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités d'un nouveau dosage de la spécialité DIACOMIT (stiripentol) à 100 mg, gélule (B/100) en complément des dosages déjà disponibles (250 mg et 500 mg)¹.

A noter que les spécialités DIACOMIT (stiripentol) sont également disponibles sous forme de poudre pour suspension buvable en sachet aux dosages de 250 mg et 500 mg, adaptées notamment aux patients les plus jeunes et/ou ayant des troubles de la déglutition. Il est cependant rappelé que ces deux formes (gélule et poudre pour suspension buvable en sachet) n'étant pas bioéquivalentes, le remplacement d'une forme par une autre doit être fait sous surveillance clinique, conformément au RCP. Pour rappel, la posologie de stiripentol recommandée est de 50 mg/kg/jour avec une augmentation progressive de la dose nécessaire à l'instauration du traitement.

Pour rappel, dans son avis de renouvellement d'inscription du 19 juillet 2017², la Commission avait considéré que le service médical rendu des spécialités DIACOMIT (stiripentol), restait important dans l'indication de l'AMM.

02 INDICATION

« DIACOMIT est indiqué en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) et insuffisamment contrôlées par l'association clobazam / valproate de sodium. »

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de DIACOMIT 100 mg (stiripentol), gélule sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet.

03.1 Médicaments

Seules les spécialités DIACOMIT (stiripentol), EPIDYOLEX (cannabidiol) et FINTEPLA (fenfluramine) disposent d'une indication spécifique dans le syndrome de Dravet. Les autres molécules citées par les recommandations nationales (Orphanet³) et les recommandations du NICE⁴ dans le traitement du syndrome de Dravet sont les suivantes : le valproate de sodium, le topiramate et le clobazam.

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence DIACOMIT du 6 juin 2007.

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence DIACOMIT du 19 juillet 2017.

³ 6 Orphanet. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Dravet-FRfrPub10307v01.pdf>

⁴ NICE. Guideline. Epilepsies: diagnosis and management. Actualisée le 12 mai 2021.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
DIACOMIT (stiripentol) BIOCODEX	Oui	« DIACOMIT est indiqué en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) et insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium. »	6 juin 2007 (inscription)	Important	DIACOMIT apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la prise en charge des patients atteints d'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson lorsque l'association du valproate de sodium-clobazam ne permet pas un contrôle satisfaisant.	Oui
			19 juillet 2017 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	
EPIDYOLEX (cannabidiol) GW Pharma	Non	« EPIDYOLEX (cannabidiol) est indiqué en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus. »	13 mai 2020 (inscription)	Important	EPIDYOLEX (cannabidiol) en association au clobazam apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus.	En cours
FINTEPLA (fenfluramine) Zogenix ROI LTD	Non	« FINTEPLA (fenfluramine) est indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, chez les patients âgés de 2 ans et plus. »	19 mai 2021 (inscription)	Important	FINTEPLA (fenfluramine), en association à d'autres médicaments antiépileptiques, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) comme EPIDYOLEX (cannabidiol), dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, chez les patients âgés de 2 ans et plus.	En cours

1

03.2 Comparateurs non médicamenteux

Le régime cétogène et la stimulation du nerf vague sont des traitements de recours, en cas d'échec des traitements médicamenteux, chez les patients atteints de syndrome de Dravet.

Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, ces alternatives ne sont donc pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents de DIACOMIT (stiripentol).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de DIACOMIT 100 mg (stiripentol), gélule dans l'indication concernée par l'inscription sont les médicaments cités dans le tableau.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

04.1 Service Médical Rendu

► Le syndrome de Dravet est une forme sévère d'encéphalopathies épileptiques pharmacorésistantes entraînant un retard de développement neuro-cognitif et une altération importante de la qualité de vie des patients et des aidants.

► DIACOMIT 100 mg (stiripentol), gélule est un médicament à visée symptomatique des crises d'épilepsie présentes dans le syndrome de Dravet.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses en nombre limité.

► DIACOMIT 100 mg (stiripentol), gélule est indiqué en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium.

Intérêt de santé publique

DIACOMIT 100 mg (stiripentol), gélule n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par DIACOMIT 100 mg (stiripentol), gélule est important en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) et insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à DIACOMIT 250 mg et 500 mg (stiripentol), gélule.

05 POPULATION CIBLE

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 6 juin 2007 de la spécialité DIACOMIT (stiripentol))⁵.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Le conditionnement en boîte de 100 gélules de 100 mg est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Il est rappelé que la posologie de stiripentol recommandée est de 50 mg/kg/jour avec une augmentation progressive de la dose nécessaire à l'instauration du traitement.

A noter que chez l'enfant, notamment chez le nourrisson de poids inférieur ou égal à 5 kg, les conditionnements des spécialités DIACOMIT gélules et poudre pour suspension buvable en sachet (à 250 et 500 mg) ne permettent pas de fractionner facilement la dose quotidienne et ne sont pas adaptés à une augmentation progressive ou un ajustement de la posologie. Par conséquent, la Commission sollicite également la mise à disposition de nouveaux dosages en poudre pour suspension buvable en sachet inférieurs à ceux actuellement disponibles.

07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 22 juillet 2021 Date d'examen et d'adoption : 22 septembre 2021
Présentation concernée	<u>DIACOMIT 100 mg, gélule</u> Conditionnement 1 boîte de 100 gélules (CIP : 34009 302 327 3 6)
Demandeur	BIOCODEX
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19/05/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin (5 décembre 2001), Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (pédiatre ou neuropédiatre expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'épilepsie du nourrisson et de l'enfant) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	N03AX17

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire