



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 février 2022

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. Examen Extension d'indication : XEOMIN (TT sialorrhée chronique) (toxine botulinique type A ((BACTERIE/CLOSTRIDIUM BOTULINUM)) (CT-19372) MERZ PHARMA FRANCE

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On passe à XEOMIN.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant ce dossier, il n'y a pas de déport et concernant notre experte, il n'a pas été identifié de lien susceptible de la placer en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Bonjour Madame Amador. Je vous remercie de participer à notre évaluation. Nous allons évaluer le dossier XEOMIN, le traitement de la sialorrhée chronique par la toxine botulinique A. Nous avons d'abord une présentation de notre chef de projet, puis nous écouterons votre rapport. Nous vous poserons des questions, puis nous vous demanderons de vous déconnecter et nous évaluerons définitivement la demande d'inscription de ce dossier.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Il s'agit de la demande d'inscription de l'extension de l'indication XEOMIN à base d'une neurotoxine de type A. La nouvelle indication est le traitement symptomatique de la sialorrhée chronique due à des troubles neurologiques chez les adultes. Il s'agit d'une inscription sur la liste aux collectivités. Les revendications du laboratoire sont un SMR important dans cette extension d'indication, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique et une ISP. Petite précision, une extension d'indication pédiatrique a été autorisée en parallèle, mais à ce jour, le laboratoire n'a pas fait sa demande de remboursement dans cette population. L'examen de ce jour porte uniquement chez les adultes.

La demande du laboratoire repose essentiellement sur l'étude pivot SIAXI, une étude de phase III de supériorité randomisée en double aveugle versus placebo, suivie d'une phase d'extension d'une durée totale de 64 semaines.

Les principaux critères d'inclusion étaient les patients atteints de sialorrhée chronique causée par la maladie de Parkinson, un accident vasculaire cérébral ou un traumatisme crânien. Le co-critère de jugement principal était la variation du débit salivaire non stimulé entre l'inclusion et la semaine quatre et l'amélioration du score d'impression clinique globale de changement (GICS) à la semaine quatre.

Les autres critères secondaires étaient seulement exploratoires et dans ce cas, ils n'ont pas été décrits. L'effectif de cette étude était de 184 patients, dont 74 dans le groupe XEOMIN 100 unités, 74 dans le groupe XEOMIN 75 mg qui ne fait pas l'objet de l'évaluation de ce jour et 36 patients dans le groupe placebo.

Les résultats vous seront détaillés plus précisément par l'expert. Les principales caractéristiques à l'inclusion : âge moyen de 65 ans, 70,7 % d'hommes. Dans 79,3 %, la sialorrhée était due à la maladie de Parkinson, dans 19 % due à un AVC et 2,7 % dus à un traumatisme crânien.

Les résultats sur le co-critère de jugement principal étaient une différence moyenne estimée

à - 0,09 pour la moyenne de la variation du débit salivaire et une différence moyenne estimée à 0,58 pour le score d'impression clinique globale de changement.

Le profil de tolérance vous sera plus détaillé par l'expert, Madame Amador, neurologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

M^{me} le D^r AMADOR.- Bonjour à tous. Comme cela a été dit, je suis neurologue à la Pitié-Salpêtrière et je travaille en particulier au centre SLA. Je vais parler un petit peu de la SLA qui est absente de l'étude, mais je suis très souvent confrontée à ce problème d'hypersalivation.

Pour poser le problème, la sialorrhée chronique, qu'on appelle souvent hypersalivation, est une quantité excessive de salive dans la cavité buccale qui occasionne un écoulement de la salive en dehors de la bouche quand la bouche s'ouvre volontairement ou involontairement. Dans nos maladies, il est établi qu'il n'y a pas tellement une surproduction de la salive, mais une altération du réflexe de déglutition et un problème de coordination des muscles buccaux, linguaux et pharyngés qui fait que la salive n'est pas déglutie comme c'est le cas physiologiquement, donc elle s'accumule dans la bouche.

C'est un symptôme très fréquent dans les maladies neurodégénératives particulièrement, que ce soit les syndromes parkinsoniens, la maladie de Parkinson, mais aussi d'autres syndromes parkinsoniens, la sclérose latérale amyotrophique et d'autres maladies comme la maladie de Wilson ou toute maladie qui touche la sphère bulbaire. Cela touche aussi d'autres pathologies neurologiques comme des patients qui présentent des déficits séquellaires suite à des accidents vasculaires cérébraux ou des traumatismes crâniens.

Ce symptôme qui souvent est un petit peu ignoré, est quand même source d'une morbidité non négligeable puisque cette salive qui n'est pas du tout gérée dans la bouche est à l'origine d'un encombrement pharyngé avec une salive qui reste en fond de gorge qui peut provoquer des bronchites, voire des pneumopathies infectieuses par une surinfection. C'est particulièrement le cas pour les patients qui ont une atteinte de la toux, comme c'est le cas dans la sclérose latérale amyotrophique. Cela, cela peut avoir des conséquences très graves mettant en jeu le pronostic vital de nos patients.

Sur le plan local, cette salive peut générer des infections, des problèmes d'hygiène, une dermatite périorale par un écoulement permanent autour de la bouche et des difficultés d'alimentation avec des patients qui bavent quand ils mangent ou quand ils parlent, donc des difficultés pour parler avec ce que cela peut représenter en termes de repli des patients atteints de ce symptôme, en société, dans leur famille, avec parfois des majorations de syndrome dépressif. Il est avéré que cela a un impact négatif sur la qualité de vie de nos patients.

L'étude a été déjà en partie présentée. C'est une étude de phase III multicentrique randomisée double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance de la toxine de type A, incluant 184 patients. Il est à noter qu'un nombre important de patients ont poursuivi l'extension, soit 151 patients suivis pendant les 64 semaines, avec une randomisation en trois bras, dont deux doses de toxine testées : 75 unités, 100 unités et un bras placebo.

Le critère d'évaluation principale a pris en considération deux variables :

- Le taux de sécrétion salivaire non stimulé mesuré par l'imprégnation de tampons en coton sur l'orifice de sortie des glandes salivaires. Ils mesurent la production salivaire avec le poids et le débit calculé en fonction du poids de la salive recueillie sur un temps limité.
- L'impression globale clinique d'amélioration rapportée par les patients ou par les aidants.

Les résultats montrent une diminution du taux de sécrétion salivaire, donc une efficacité pour cet objectif de réduire la production de salive. Ils sont significatifs pour le groupe traité avec 100 unités et une amélioration de l'impression clinique également significative pour le groupe de patients traités avec 100 et 75 unités.

Les effets secondaires attendus :

- Une sécheresse buccale puisque logiquement, on diminue la production de salive. C'est quelque chose que l'on voit souvent avec tout traitement de l'hypersalivation.
- Une dysphagie qui pouvait apparaître ou être aggravée puisque les patients ayant présenté cet effet indésirable avaient déjà des troubles de la déglutition préexistants. Cela n'a concerné que des patients parkinsoniens, mais il est à noter que la population de l'étude est constituée d'une très grande proportion de patients qui ont une maladie de Parkinson.

Si l'on situe ce médicament dans notre stratégie en routine dans la prise en charge de ce symptôme, il faut savoir que c'est un symptôme pour lequel on va utiliser des médicaments ou des approches complètement hors AMM et pour lesquels il n'y a pas de gold standard et de consensus. On fait en fonction de nos pratiques et des recommandations d'experts. On a quelques options, mais elles restent limitées.

En routine clinique, on utilise des traitements anticholinergiques :

- L'atropine sous forme de collyre que l'on fait mettre dans la bouche.
- La scopolamine par voie sous-cutanée ou par patch avec une administration transdermique.
- Le LIXROXYL à petites doses pour le symptôme d'hypersalivation.

Le problème avec les anticholinergiques, c'est que la tolérance de ces médicaments n'est pas très bonne, que ce soit sur le plan local pour l'administration de gouttes dans la bouche. Souvent, les patients auront des goûts désagréables, des sensations de nausées, une sécheresse. Finalement, ils arrêteront rapidement le traitement. Pour les patches, on peut avoir des réactions cutanées ou des problèmes d'efficacité insuffisantes. Chez les patients plus fragiles, quand on a besoin d'aller à des doses plus importantes, on a des effets indésirables systémiques avec une agitation, une confusion, des hallucinations ou des problèmes de rétention d'urine chez la population de patients plus âgés.

Cependant, on les utilise en première intention parce que c'est très facile d'accès. On peut les avoir très rapidement. C'est surtout un médicament dont l'effet est très rapidement réversible. Si on surdose ou s'il n'est pas toléré, on peut arrêter très rapidement sans

complication majeure. L'effet reste très court. Et pour certains patients, cela reste de bonnes options de traitement qui vont permettre de soulager ce symptôme d'hypersalivation de façon satisfaisante.

On utilise des injections de toxine botulique. L'avantage, c'est que l'effet anticholinergique est local. Plus d'études permettent d'appuyer cette utilisation, mais on peut avoir des difficultés d'accès à proposer ce traitement au patient, puisque cela nécessite une certaine expertise. Tous les médecins injecteurs de toxine ne font pas dans les glandes salivaires. Souvent, c'est échoguidé. Le deuxième problème, une fois l'injection faite, c'est que l'effet persiste pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois. S'il y a des effets indésirables ou une mauvaise tolérance, l'effet sera plus rémanent que pour les anticholinergiques autres.

On peut être aussi amené à proposer de la radiothérapie des glandes salivaires. C'est un traitement efficace, mais c'est un traitement quasiment définitif. Encore une fois, si les patients ne supportent pas, il n'y a pas de plateau technique et surtout des radiothérapeutes très expérimentés pour le protocole d'irradiation.

La chirurgie des glandes salivaires, c'est anecdotique. Cela ne concerne que les enfants. On n'en tient pas compte. En pratique, les thérapies non-médicamenteuses ne fonctionnent pas très bien.

La population qui pourrait tirer un bénéfice de ce médicament, ce sont essentiellement des patients qui ont des pathologies neurodégénératives très pourvoyeuses de ce symptôme d'hypersalivation, en particulier les patients neurologiques qui ont un handicap neurologique fixé non-évolutif dans le temps. Ils pourraient bénéficier davantage de ce traitement qui traite un peu plus sur le long terme, avec une situation neurologique dont la dégradation ne va pas se poursuivre. Je pense en particulier aux troubles de la déglutition.

Ma réserve porte sur le fait de l'utilisation des doses d'AMM chez des patients qui ont déjà une fragilité de la déglutition. C'est surtout la sclérose latérale amyotrophique. Cela peut être la maladie de Parkinson. Si on a besoin de ce traitement fréquemment pour traiter l'hypersalivation chez ces patients-là, cela nécessite une précaution particulière d'emploi, mais il faut traiter ce symptôme. Il y a des complications avérées. Cela nécessite qu'on puisse le prendre en charge, en particulier l'encombrement et les pneumopathies sont des complications que l'on peut voir assez fréquemment. Ce serait intéressant de pouvoir suivre des cohortes de patients traités systématiquement pour voir si on réussit à diminuer cette morbidité et améliorer la qualité de vie.

Comme je le disais, la population cible, ce sont toutes les maladies neurologiques qui entraînent des difficultés de coordination ou de mobilisation de la langue, de la coordination entre la langue et les muscles pharyngés. La maladie de Parkinson est une maladie très fréquente. C'est également pour cette raison qu'il y a une surreprésentation de cette population dans l'étude. La sclérose latérale amyotrophique est beaucoup moins fréquente, ainsi que d'autres maladies, ainsi que des pathologies à handicap neurologique figé, comme les patients qui ont présenté des accidents vasculaires cérébraux ou des traumatismes.

Je ne parle pas des infirmités motrices cérébrales parce que c'est plutôt une population pédiatrique, même si on peut avoir des adultes pour lesquels ce sera un problème à prendre

en charge.

Pour moi, ce traitement par injection de toxine botulique répond à un vrai besoin médical de traitement de ce symptôme fréquent entraînant de véritables complications, qu'elles soient médicales, psychologiques et sur la qualité de vie des patients. Finalement, on est assez démuni pour le prendre en charge. Pour ce qui est la toxine botulique, cela reste un traitement tout de même invasif. On réalise des injections. Le traitement nécessite d'être réalisé par des experts injecteurs qui auraient l'habitude de faire ces injections qui nécessitent quand même des techniques poussées. Encore une fois, pour les patients qui présentent des troubles de la déglutition ou qui ont des maladies évolutives, voire très évolutives comme la SLA, cela nécessite une précaution particulière parce que ces troubles de la déglutition peuvent s'aggraver par les injections ou par la maladie qui évolue. Le tout peut entraîner des complications importantes. J'ai déjà vécu des patients qui avaient des déglutitions fragiles pour lesquels on a dû précipiter des poses de gastrostomie d'alimentation dans ce contexte.

Je ne sais pas si je considérerais ce traitement de façon systématique de recours, mais il me semblerait judicieux de considérer, avant de proposer des injections de toxine botuliques au préalable, un essai par un traitement anticholinergique autre, comme l'atropine ou la scopolamine, pour les raisons que j'ai citées : la réversibilité, le fait que cela peut être suffisant, l'accès très rapide et le fait que parfois, cela peut être suffisant.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci de votre rapport extrêmement clair et tout à fait pertinent.

Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Bonjour, merci. J'avais deux questions. La première concerne la population. Vous avez dit que la SLA, c'est une population qui représente 40 % de cas d'hypersalivation, mais elle est complètement absente de l'essai. Est-ce que vous pensez qu'il peut y avoir une hétérogénéité entre une SLA et un Parkinson qui représentait 70 % des inclus, qui puisse expliquer pas seulement les problèmes de tolérance, mais aussi une efficacité différente ?

J'ai cru comprendre que c'étaient quatre injections répétées toutes les 16 semaines. Je voulais savoir ce que vous en pensiez. C'est un traitement dont l'effet ne dure que plusieurs mois. C'est cela ?

M^{me} le P^r AMADOR.- Tout à fait. Ce sont quatre injections, une injection dans chaque glande parotide plus une injection dans chaque glande sous-maxillaire, des deux côtés, cela fait quatre injections. La durée d'efficacité de la toxine est d'environ trois, quatre mois. C'est sûr que l'administration de ce traitement doit se répéter dans le temps. C'est aussi le cas pour toutes les autres indications de toxine botulique, que ce soit pour les dystoniques ou la spasticité. L'effet s'épuise au bout de quelques mois, donc il faut réitérer ces injections pour avoir une efficacité.

Pour le fait de ne pas avoir inclus des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique, en effet, c'est dommage. J'y porte un intérêt particulier parce que c'est le cœur de mon activité, mais je n'ai pas de raison de penser que ce médicament serait moins efficace chez un patient

qui aurait une sclérose latérale amyotrophique, que chez un patient qui aurait une maladie de Parkinson. En ce qui concerne l'efficacité, je ne crois pas que ce soit à remettre en cause. Par contre, c'est sûr que la tolérance peut être différente chez nos patients que chez les patients parkinsoniens. Cela a à voir avec la rapidité du profil évolutif de la maladie. Que ce soit la maladie de Parkinson ou la sclérose latérale amyotrophique, il peut y avoir des vitesses d'évolution à l'intérieur même de la maladie très différente.

Cela me semble difficile de construire une étude avec les différentes vitesses évolutives pour évaluer, de façon très ciblée, la tolérance chez chacun des profils des patients. Je pense qu'il y a une sous-population de patients qui peuvent bénéficier de ce traitement. Après, c'est aux médecins prescripteurs de sélectionner les patients qui ont un bon profil pouvant bénéficier de ce traitement avec balance bénéfice-risque en faveur de son administration. Je reste un petit peu inquiète par rapport aux troubles de la déglutition qui sont plus fréquents chez nos patients atteints de SLA. Cela reste une population beaucoup moins importante en nombre. Faire une étude que dans la SLA serait concrètement plus compliqué.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Est-ce que cela pourrait avoir un sens de limiter ce médicament au malade sans troubles de la déglutition ?

M^{me} le D^r AMADOR.- Je ne pense pas que le fait de les exclure de façon définitive soit une bonne chose parce qu'en pratique, s'ils ont une hypersalivation, c'est parce qu'ils ont des difficultés de la mobilité de la sphère bulbaire. C'est très fréquent qu'il puisse y avoir des troubles de la déglutition à minima. Si on exclut tous les patients qui ont des troubles de la déglutition, on va exclure toutes les populations bulbaires qui sont très gênées, au premier plan, par l'hypersalivation. Par contre, que ce soit les médecins injecteurs ou les médecins prescripteurs, ils doivent avoir un référent qui suit les patients sur le long terme. Ils doivent rester très vigilants. Il doit y avoir une précaution particulière quand ces patients ont déjà des troubles de la déglutition, une surveillance accrue, des conseils et des mises en garde de cette éventualité d'aggravation des troubles de la déglutition.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je me permets d'intervenir ici parce que c'est le point majeur, en particulier dans la SLA, mais aussi toutes les pathologies bulbaires avec une atteinte de type périphérique qui vont poser problème. Vous dites vous-même dans votre rapport que dans le dossier, on n'a aucune expérience de savoir comment utiliser. Vous avez l'habitude probablement de prendre en charge ces patients, mais vous dites vous-même qu'il faut peut-être commencer par de petites doses. Dans le dossier, rien ne nous permet de nous appuyer sur une procédure particulière d'utilisation, si les doses utiles dans le cadre de la maladie de Parkinson ou les autres fixées sont les mêmes pour ces patients. Il manque dans le dossier, me semble-t-il, une étude prospective sur la façon d'utiliser la toxine chez ces patients, les stades, tout ce que vous dites qui est du ressort du centre de référence ou des centres de référence de SLA. Le bénéfice-risque est extrêmement difficile à évaluer.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Est-ce que la quantification de leur trouble initiale vous parle ? Je ne connais pas du tout ses échelles par rapport aux critères d'inclusion. Ce sont des échelles connues. Vous visualisez les malades inclus en termes de gêne et de sialorrhée, l'importance du problème. Je l'ai mal visualisé.

M^{me} le D^r AMADOR.- Un des problèmes dans l'absolu pour ce symptôme d'hypersalivation,

pour avoir essayé de faire quelques études avec différents traitements, c'est qu'il n'y a pas de consensus, ni dans les scores à utiliser, ni dans les mesures de quantification du taux de salive. Quand on est face aux patients, c'est fort évident qu'il faut produire un traitement et une prise en charge pour ce symptôme qui est très au premier plan, mais il n'y a pas de consensus dans la façon de parler de ces patients et de leur gêne. Différents scores sont utilisés dans l'étude qu'ils ont faite. Au final, dans ce qu'ils rapportent, en particulier pour les patients parkinsoniens, ils parlent du score UPDRS, donc ce sont des patients qui ne sont pas très évolués, des patients avec une gêne intermédiaire, à mi-chemin, des patients qui seraient au tout début de la maladie et des patients qui présenteraient des formes très sévères, très évoluées.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Vous ne connaissez pas cette échelle ?

M^{me} le D^r AMADOR.- Non, je l'ai vu. J'ai vu que d'autres publications l'utilisaient, mais quand on regarde l'ensemble des populations dans les traitements de l'hyperosmolarité, c'est très hétérogène. Ce qu'ils utilisent comme critère d'évaluation principale pour des études, c'est également très hétérogène. Parfois, ils mesurent la production de salive, parfois ils ne font que des scores. Parfois, ils utilisent des scores faits maisons. C'est très hétérogène. C'est sûr que c'est un point faible, mais il faut dire que dans la littérature, malheureusement, pour l'instant, il n'y a pas de faute de non-utilisation de quelque chose qui serait un gold standard qui permettrait d'avoir un langage commun.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Merci beaucoup.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Je continue dans la continuité des interrogations de Sylvie. On a bien compris, l'étude est positive, mais la taille de l'effet est-il cliniquement pertinent ? Pourrait-on revoir la deuxième échelle clinique ? Parce qu'après, il y a le poids de la compresse et le débit des glandes salivaires. Cette échelle clinique, on peut revenir sur la diapositive précédente ?

M^{me} le D^r AMADOR.- L'apport de cette étude, on pourra discuter de la pertinence, le choix de l'amélioration clinique, subjectif qui est un critère utilisé, l'est également pour d'autres symptômes et pour d'autres pathologies, donc ce n'est pas si rare, mais cela reste quelque chose assez limite dans le sens où il peut avoir un grand nombre de facteurs confondants. En tout cas, pour ce critère, les différences sont significatives. J'aurais dû mettre le graphique. On peut montrer l'étude de neurologie, sinon, je peux partager mon écran.

M. le D^r TRINH-DUC.- Ce n'est pas le choix de l'échelle que je reprenais, c'était la taille de l'effet. Est-ce que cela a une véritable pertinence clinique ?

M^{me} le D^r AMADOR.- Une pertinence clinique, c'est difficile d'y répondre. Il y a une amélioration. Certes, l'effet mesuré reste faible dans des conditions d'un essai où les patients sous placebo étaient pris en charge. Certes, peut-être que l'effet par rapport au placebo ne paraît pas majeur, mais il y a un véritable effet biologique de ce médicament. Il y a quand même une amélioration, un ressenti d'amélioration de la part des patients. Je ne pense pas que l'on puisse dire que ce n'est pas cliniquement significatif. Je pense qu'il y a une efficacité de ce médicament qui est ressenti, certes avec cet outil de mesure, avec un effet faible, mais

présent et significatif. Sur cela, je ne critiquerai personnellement pas trop.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- C'est le même genre de questions. Comment peut-on mesurer un taux de débit salivaire non stimulé entre le temps zéro et la quatrième semaine ? Parce que rien que sur la mesure de salive, il faut ramasser tout ce qui est bave, tout ce qui sort. Cela me paraît extrêmement peu fiable, même si c'est une tentative d'une mesure objective. Je ne vois pas comment on peut faire différemment. Ensuite, l'autre score est un score d'impression clinique globale. C'est terriblement subjectif. Certes, si j'ai bien compris, cet essai était en double aveugle. Je trouve que les deux critères sont extrêmement fragiles dans leur mesure.

M^{me} le D^r AMADOR.- Pour la production de salive, il y a une tentative de standardisation dans la mesure. Avant la mesure, ils ont écrit le petit protocole, les patients se brossaient les dents et étaient à jeun pendant x temps avant la mesure. Ils pouvaient boire 30 minutes plus tard, plus de 30 minutes plus tard. La sécrétion de salive était recueillie, pas ce qui était dans la bouche, mais avec la bouche propre, en mettant les tampons face à l'orifice de sortie des glandes salivaires.

M. le P^r MERCIER.- Des quatre glandes salivaires, il y avait quatre compresses.

M^{me} le D^r AMADOR.- Je pense que c'étaient les glandes parotides. Je pense qu'ils avaient deux tampons. Le volume le plus important de salive est vraiment une sécrétion parotidienne. Je ne crois pas qu'ils avaient quatre tampons. Je pense qu'ils avaient deux temps. Certes, cela a des limites, mais il y a des conditions de mesure qui essayent de le prendre en compte.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ils disent quatre.

M^{me} le D^r AMADOR.- Je ne me souviens plus exactement. En tout cas, le protocole de mesure avait essayé de contrôler les différents paramètres qui peuvent modifier une mesure de production à un instant T. Même commentaire. Certes, c'est subjectif, l'amélioration clinique. En même temps, on est dans un traitement symptomatique. L'objectif de ce traitement n'est aucunement de modifier l'histoire naturelle de la maladie. On n'essaie pas d'enlever des événements en lien avec la maladie elle-même, ni avec le processus physiopathologique. On essaye d'améliorer un symptôme ressenti par les patients qui, certes, ont des complications, mais qui restent symptômes. On est dans du pur symptomatique.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. Vous nous avez beaucoup éclairés. Je vous en remercie vivement. Nous allons vous demander de vous déconnecter, nous allons réfléchir à cette évaluation qui n'est pas simple.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Merci. Au revoir.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas facile parce qu'il y a deux niveaux de réflexion. Le premier niveau de réflexion, on a une étude positive, mais de façon pertinente, vous soulevez le problème de l'importance de l'effet clinique de cette évaluation quantitative qui essaie d'approcher un problème symptomatique compliqué. Le deuxième point, c'est la différence dans les populations de patients à traiter entre les patients qui ont des affections dégénératives, de type central, de type Parkinson, qui évoluent lentement et pour lesquels il

peut y avoir un petit bénéfice clinique dans la qualité de vie, et l'autre dans lequel le bénéfice-risque, c'est-à-dire les maladies bulbaires évolutives, en particulier la SNA, par atteinte périphérique, dont on sait que l'évolution est rapide et qui présente des troubles de la déglutition paralytique, posent des problèmes de bénéfice-risque et d'utilisation.

Si vous avez des commentaires particuliers avant de vous dire ce que nous avons pensé au sein du bureau. Y a-t-il des commentaires ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- J'avais juste une petite question annexe qui peut paraître anecdotique. On avait une question sur la forme à 200 unités. Si quelqu'un de l'ANSM est connecté, est-ce qu'elle pourrait nous expliquer comment la forme à 200 unités a pu avoir une AMM alors que la dose recommandée maximale est de 100 unités ?

Une intervenante, pour l'ANSM.- Je n'ai pas de réponse directement. La seule chose, c'est que je vais regarder au niveau des AMM, 200 unités, quelles sont les indications parce que les indications peuvent être multipliées. Pour 200 unités, il y a plusieurs indications, pas forcément celle qui fait l'objet de discussions aujourd'hui.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- En tout cas, ils ont demandé un remboursement pour la forme à 200 unités dans l'indication qu'on voit aujourd'hui.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour le dosage à 200 unités, dans le RCP, sont bien précisées les indications en question.

Une intervenante, pour l'ANSM.- Je n'ai pas de réponse immédiate. Je peux poser la question en interne.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Ce ne serait pas 100 unités par glande puisqu'il y a deux glandes ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je crois que c'est 25/25. C'est 100 unités maximum pour chaque session réparties en quatre doses différentes dans les quatre glandes. On a effectivement pris en compte tous ces sujets hier. Ce que nous proposons au niveau du bureau, d'une part, c'était de réserver cette indication aux pathologies évaluées dans l'essai clinique, c'est-à-dire Parkinson deuxième intention et Parkinson traumatisme crânien, accident vasculaire, fixé, etc., c'est-à-dire ceux qui sont représentés dans l'essai clinique. Deuxièmement, de considérer que c'est un traitement qui arrive en deuxième intention après l'utilisation des anticholinergiques, comme elle nous l'a précisé. Dans ce contexte-là, de proposer un SMR faible ou modéré, nous avons pensé à modéré, avec une ASMR V et un vote en miroir insuffisant dans les autres situations.

François Lacoïn.

M. le D^r LACOIN.- Je suis d'accord avec les remarques qui ont été faites sur les critères d'évaluation. J'avais juste une question. Qu'est-ce que vous pouvez imaginer d'autres comme critère d'évaluation pour une telle étude – honnêtement, je n'ai pas d'idée – afin d'essayer de mesurer, certes de façon très approximative, avec toutes les limites et l'impression clinique globale qui n'est pas si mauvaise, parce que dans d'autres études, l'impression clinique globale à quatre niveaux a été utilisée. Qu'est-ce que l'on peut proposer d'autres ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je pense que cathétériser les canaux, ce serait quand même compliqué.

M. le D^r LACON.- Oui.

M. le Dr TRINH-DUC.- Ne serait-ce que comparer aux atropiniques.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est encore plus compliqué parce que tu mets des gouttes d'atropine.

M. le Dr TRINH-DUC.- Je parlais des effets atropiniques, c'est-à-dire mettre des anticholinergiques per os, par exemple, on gardait les mêmes critères et on voyait bien s'il y avait une différence entre quelque chose qui aurait eu un effet beaucoup plus rapide si l'on donne un anticholinergique que si l'on faisait cette injection toutes les quatre ou cinq semaines.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Même sur une partie des malades de cet essai, ils auraient pu vérifier la reproductibilité de leur mesure. C'est cela qui me frappe. On ne sait pas interpréter un gain de 0,58 point sur une échelle qu'on ne connaît pas. Si d'une fois sur l'autre, le cotateur ne trouve pas la même chose, c'est un vrai problème. C'est cela qui m'a gêné.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je rappelle le périmètre que nous avons retenu : les patients tels qu'ils ont été inclus dans l'étude, c'est-à-dire maladie Parkinson ou maladies fixées tels que les traumatismes crâniens ou les séquelles d'accidents vasculaires cérébraux, en deuxième intention après l'utilisation des anticholinergiques. Est-ce que vous souhaitez d'abord voter un SMR suffisant/insuffisant ou est-ce que l'on va d'emblée sur un vote du SMR et ASMR ? On fait SMR, ASMR et on vote en miroir pour tout ce qui n'est pas cette indication.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il y a une demande d'ISP, je crois.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je ne vois pas d'ISP.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Mais ils le demandent. On fait ISP, SMR, ASMR dans le périmètre et ensuite le SMR miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci.

Concernant le périmètre restreint, nous avons 17 voix pour une absence d'ISP et 1 abstention.

- Concernant le SMR, nous avons 16 voix pour un SMR faible, 1 voix pour un SMR insuffisant et 1 abstention.
- Concernant l'ASMR, nous avons 17 voix pour une ASMR V et 1 abstention.
- Dans le SMR miroir, donc les autres situations, nous avons voix 17 pour un SMR insuffisant et 1 abstention.

Dans le périmètre restreint, c'est une absence d'ISP, un SMR faible, une ASMR V et insuffisant en miroir.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci Elisabeth. Est-ce qu'on l'adopte sur table ?

M^{me} KELLEY, pour la SEM.- Je propose que non puisqu'on ne répond pas aux revendications du laboratoire.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Très bien.

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