



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 février 2024

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. Audition Réévaluation SMR et ASMR : SIALANAR 320 MICROGRAMMES/ml (CT-20454) EURODEP PHARMA

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à SIALANAR.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour Mesdames et Messieurs du laboratoire Eurodep Pharma. Vous avez demandé une audition à la suite de notre évaluation de votre produit SIALANAR. Le dossier va nous être rappelé par notre chef de projet. Vous aurez ensuite un quart d'heure pour nous présenter votre argumentation et il nous restera dix minutes, si c'est nécessaire, de questions complémentaires.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous recevons le laboratoire concernant le projet d'avis de la réévaluation de la spécialité SIALANAR, le bromure de glycopyrronium indiqué dans le traitement symptomatique de la sialorrhée sévère chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents atteints de troubles neurologiques chroniques. C'est un avis que vous aviez rendu le 17 janvier suite à une réévaluation qui avait été faite à la demande du laboratoire.

En termes de conclusion, vous avez modifié vos conclusions lors de cette réévaluation en termes de SMR puisque vous avez octroyé un SMR important dans l'indication, alors qu'il était d'un niveau modéré auparavant. Vous avez également modifié les comparateurs cliniquement pertinents. En revanche, vous n'avez pas modifié vos conclusions concernant l'absence d'intérêt de santé publique et vous avez rendu une ASMR 5 sur la base des arguments suivants. Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du bromure de glycopyrronium uniquement versus placebo établi au cours d'une étude clinique, l'étude SALIVA, sur la variation du score d'impact de la sialorrhée au 84^e jour de traitement par rapport à l'inclusion, avec une variation moyenne de 25,5 versus -8,8 points, ainsi que sur l'ensemble des critères de jugement secondaire hiérarchisés, notamment en termes de proportion de répondeurs et d'impact sur le bavage au 84^e et 28^e jours de traitement ;
- des données d'efficacité robuste versus placebo limitées à une durée de 12 semaines dans un contexte de pathologie chronique et des données de suivi à long terme suggérant un épuisement thérapeutique après 84 à 252 jours de traitement ;
- de l'absence de données sur la possibilité de retraitement, de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie faute de données robustes et du profil de tolérance du bromure de glycopyrronium chez l'enfant et l'adolescent marqué par des événements indésirables anticholinergiques typiques connus.

Le laboratoire revient pour le niveau d'ASMR et je leur laisse la parole.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous avez un quart d'heure.

M. VILLAIN.- Bonjour. Je suis Frédéric Villain, responsable France des laboratoires Proveca. Nous vous remercions du temps que vous nous accordez. Se trouvent présents aujourd'hui à mes côtés, Simon Bryson, PhD en pharmacie pédiatrique et cofondateur de Proveca développeur de SIALANAR, en ligne également Sophie Perhirin qui représente notre exploitant EURODEP et le Professeur Auvin présent en tant que consultant externe, PH en neuropédiatrie à Robert Debré, également membre du Comité scientifique de l'étude SALIVA. Je dévoile rapidement les liens d'intérêts du Professeur Auvin.

Nous sommes là aujourd'hui pour solliciter une modification d'avis adopté par la Commission de la Transparence, à savoir une ASMR IV en lieu et place de l'ASMR V. Nous sommes d'accord avec les autres décisions de la Commission de la Transparence portant sur l'ISP, le VMA et le comparateur.

Avant la présentation de l'étude SALIVA, il nous semble important de recontextualiser cette sollicitation. SIALANAR a été évaluée une première fois en 2018 sur la base d'études d'efficacité reposant sur des données bibliographiques. Les principales remarques soulevées par la CT dans son avis justifiant son ASMR V étaient notamment la difficulté de transposer les données obtenues à la pratique, les limites méthodologiques identifiées dans les essais versus placebo, en particulier l'absence d'ITT, les incertitudes sur la tolérance avec des données limitées à court terme et sans résultat à long terme. Sur ces mêmes bases bibliographiques, le dossier RYBRILA a reçu la même évaluation en 2023, à défaut d'avoir de nouvelles données d'efficacité spécifiques.

Nous apportons aujourd'hui, dans cette réévaluation, des nouvelles données spécifiques liées à l'essai SALIVA. Il a été conçu sur les derniers standards des BPC, ITT, collecte des effets indésirables, gestion des données manquantes. En termes de population étudiée versus l'étude réalisée avec CUPVOZA, nous sommes passés de 38 à 87 patients, de 8 à 12 semaines de période de double insu et de 24 à 36 semaines pour la collecte exhaustive des données de tolérance.

Point important, l'étude a été coconstruite avec un comité scientifique de trois cliniciens français, dont les spécialités ORL pédiatrique, MPR pédiatrique, et neuropédiatrie qui sont celles impliquées dans la prise en charge du bavage. Le comité scientifique a permis de transformer les remarques de la CT sur lesquelles nous nous sommes basés pour construire l'essai en un protocole reprenant le parcours de soins des enfants.

Je vais laisser la parole au Professeur Auvin qui va souligner quelques points méthodologiques et présenter les résultats en tant que co-constructeur du protocole, investigateur, co-auteur de la publication et surtout spécialiste de cette pathologie et des enfants concernés. Professeur Auvin, je vous laisse la parole.

M. le Pr AUVIN.- Merci. Je vais vous présenter d'abord la méthodologie. C'est un essai randomisé en double insu, comparatif versus placebo, après une réadaptation orale, c'est-à-dire un traitement *standard of care*, c'est-à-dire ne rien faire pour la prise en charge de l'hypersalivation. C'est un essai qui a été fait dans 13 centres français, avec la diversité qui existait tout autant qu'elle existe dans les prises en charge, c'est-à-dire des centres de neuropédiatrie, des centres de rééducation, des services MPR et des services ORL. C'est un traitement qui devait déjà avoir eu lieu, c'est-à-dire les stimulations orales ou l'orthophonie

avant de pouvoir être inclus, donc des patients qui avaient ou des antécédents neurologiques ou différents antécédents ORL.

Le comparateur, c'est versus placebo. Le SCOPODERM ne pouvait pas être un comparateur, d'abord parce qu'il n'y a pas de données d'efficacité pédiatrique, donc comparer deux traitements dont on ne connaît pas l'efficacité, on peut dire qu'ils sont pareils, mais on ne sait pas s'ils sont pareils efficaces ou pareils non efficaces. Il n'y a pas d'AMM chez l'enfant. La forme galénique n'est pas adaptée et en pratique réelle, on voit autant de gens qui coupent qui plient ou qui font ce qu'ils peuvent avec le SCOPODERM pour les posologies pédiatriques, avec des problèmes de titration qui n'existent pas forcément avec une autre formulation galénique et pas de données sécurité avec le SCOPODERM. Ce n'était donc pas le comparateur idéal, donc on est parti sur une comparaison versus placebo qui était le comparateur pertinent sur le plan méthodologique.

Le critère de jugement principal, c'est l'échelle DIS, une échelle d'impact de la salivation sur 10 items qui sont très faciles à comprendre en vie réelle auprès des familles. L'avantage de cette échelle DIS d'impact de salivation et d'impact global de la salivation, c'est qu'on connaît la différence minimale cliniquement pertinente. Elle est validée. Elle est de 13,6 points sur cette échelle. On a réalisé, de façon assez classique, une analyse statistique en intention de traitement avec une analyse hiérarchisée sur les six principaux critères secondaires qui ont été choisis avec une collecte exhaustive des effets secondaires puisque c'était une des attentes, jusqu'à 36 semaines.

On retrouve ici les effets, en particulier le critère de jugement principal à 84 jours versus placebo, avec l'échelle et la variation sur l'échelle DIS, -25 dans le groupe traité, c'est-à-dire bien au-delà du -13,6 qui est la limite pertinente et qui est différente de façon significative avec le placebo qui n'a pas atteint cette différence pertinente. On voit que cet effet est déjà présent à J28 et qu'il est persistant dans le temps. On a les deux groupes, forcément, puisqu'on rentre dans la partie open extension, c'est-à-dire que ceux qui ont été traités versus placebo sont maintenant traités et ceux qui ont été traités avec le SIALANAR, dans le bras SIALANAR, ont maintenu le traitement. Vous voyez qu'à J252, dans les deux groupes, on est au-delà de 28 points. Je vous rappelle que le seuil de répondeur est à 13,6 points. On a donc un effet qui est non seulement maintenu, mais présent chez ceux qui n'avaient pas été traités dans la partie initiale de la phase randomisée en double aveugle.

Dans les critères secondaires, on s'est intéressé aux répondeurs. Les répondeurs sont ceux qui atteignent ce seuil significatif de différence au-dessus de 13,6 points. Vous voyez qu'à 84 jours, pour comparer aux critères primaires, on a plus de répondeurs chez les SIALANAR que chez les patients placebo. Cette différence est déjà présente à J28. Quand on va dans l'open extension, combien de pourcentage de répondeurs ? Tous les patients sont maintenant traités. Il y en a qui ont été traités dès le bras SIALANAR et il y en a qui ont été traités dès l'open extension, c'est-à-dire après la phase en double aveugle. Vous voyez que dans les deux groupes, on a un taux de répondeurs équivalent. 80 % de la population, quel que soit son droit initial, a une différence cliniquement pertinente au-dessus de 13,6 points.

Quand on s'intéresse aux bons répondeurs, c'est-à-dire depuis deux fois le seuil pertinent de 13,6, on a pris 28 points dans les très bons répondeurs. Encore une fois, en critère secondaire, que ce soit J84 ou dès J28, on voit déjà une différence suivante. Et dans l'open extension, sans

grande surprise, cet effet est maintenu, quel que soit le bras initial dans la partie en double aveugle.

Quand on s'intéresse aux critères secondaires, un des éléments utilisé était une des questions de la DIS, l'item numéro 3 qui demande aux familles combien de fois l'enfant est changé par jour, c'est-à-dire le nombre de change par jour. Dans le placebo, il n'y a pas de différence, alors que dans le groupe SIALANAR, entre J0 et J84, on est à -2,2 changes par jour. Sur un plan très pratique, il faut se projeter dans ce que cela veut dire pour ces familles, deux changes en moins par jour de vêtements complets, au moins la partie haute, c'est-à-dire 14 vêtements non changés par semaine, cela fait une ou deux machines en moins par semaine. Cela paraît complètement fou. On a l'impression que cela paraît anodin, mais c'est vraiment un impact dans le quotidien, au-delà de cet aspect qui pourrait sembler cosmétique, esthétique. C'est un vrai impact global pour l'enfant et la famille.

Quand on vient maintenant dans les données de hautes tolérances, à J84 on est à la fin de la double aveugle, SIALANAR versus placebo, et entre J0 et J252, quand on regarde tous les effets secondaires jusqu'à J252, on s'intéresse à tous les ex-SIALANAR, comme cela, on a le même temps d'exposition pour tout le monde. On trouve le nombre d'effets indésirables de ceux qui ont conduit à l'arrêt du traitement, de ceux qui ont été considérés comme graves, ceux qui sont liés à l'arrêt au traitement, ceux qui sont liés au traitement, ceux qui sont liés au traitement et qui ont conduit à l'arrêt, et ceux qui sont liés au traitement et qui ont été des événements graves. On est grosso modo à 2,3 événements indésirables classés graves liés au traitement suivant.

Pas de grande surprise, quand on connaît la classe médicamenteuse, les effets secondaires attendus sont retrouvés comme la constipation, 20,5 %, mais je vous fais remarquer les 16,3 % dans le groupe placebo. Ces patients avec maladies neurologiques et maladies neurologiques chroniques sévères ont souvent une constipation de base. Aucun effet indésirable non suspecté ou non attendu n'a été observé jusqu'à 36 semaines. La plupart des patients pour lesquels ont été rapportés des effets secondaires, c'était lors de la titration. Aucune fausse route ou pneumopathie n'ont été observées au cours de l'essai.

Un élément important qu'il me semble à signaler et qui est au-delà de l'aspect méthodologique de ce qu'on a construit et de l'essai qu'on a réalisé avec les différents centres français, c'est l'impact du bavage et du bavage continu. On peut avoir l'impression de quelque chose de cosmétique, mais pour essayer de vous donner l'image, quand vous arrivez avec votre enfant en fauteuil roulant et dès que vous l'approchez d'une chaise ou d'un ordinateur, il se met à baver et qu'il y en a partout, vous vous conduisez à des restrictions dans vos attitudes du quotidien. Vous n'avez pas la même vie qu'avec un enfant qui n'a pas cette salivation. Vous n'allez pas aux mêmes endroits, vous ne rencontrez pas les mêmes gens, vous ne vous permettez pas les mêmes sorties. L'impact est permanent sur les aidants, mais il est aussi permanent sur l'enfant de la façon dont on va le toucher, l'appréhender ou pas. Même pour nous, comme soignants, ce n'est pas péjoratif de le dire, on n'approche pas de la même façon un patient qui a une hypersialorrhée parce que concrètement, on en a partout à la fin.

Il y a un besoin médical majeur. Pas plus tard que cet après-midi, j'étais en consultation et les gens me disaient : « On n'a rien d'autre que ce qui est disponible aujourd'hui », pour ne citer aucun produit qui serait hors AMM, mais qu'on prescrit de temps en temps également. Il y a

un besoin important. Il y a un risque de mésusage des autres produits. Ce risque de mésusage existe au quotidien. Il y a clairement un besoin médical non couvert aujourd'hui dans cette prise en charge.

C'est un traitement symptomatique. Le neurologue que je suis et spécialiste de l'épilepsie n'est pas très effrayé d'avoir un traitement symptomatique. Les données sont en faveur d'une persistance au cours du temps. Tous mes patients avec épilepsie n'ont que des traitements symptomatiques. J'adorerais avoir des traitements curatifs, mais on n'y est pas encore. Pourtant, tous les traitements symptomatiques de l'épilepsie, heureusement qu'ils sont là, ne font que supprimer les crises. D'ailleurs, la Ligue internationale a changé le nom en *anti* (inaudible son 16, 00'14'50) et *antiepileptic drugs*. Là aussi, ça rend le service.

Je vous remercie. Je repasse la parole à Monsieur Villain.

M. VILLAIN.- Merci Professeur. Pour conclure, il nous a semblé important de vous expliquer pourquoi nous pensons que SIALANAR répond aux critères de l'ASMR selon la doctrine de la CT. Elle a été récemment modifiée. Elle a inclus des points spécifiques pour les médicaments pédiatriques dont la mise à disposition reste un besoin majeur, comme vous l'avez souligné.

En appui du prérequis d'une étude solide et robuste, certains déterminants non pris en compte pour les produits adultes permettent, selon la doctrine, d'une valorisation de l'ASMR, comme des formulations galéniques adaptées aux différentes tranches d'âge et le respect du plan d'investigation pédiatrique. Je rappelle que SIALANAR est le seul produit dans cette indication et cette ligne de traitement à avoir un plan d'investigation pédiatrique, mais également le caractère de premier entrant dans un contexte de besoin médical non personnellement couvert ou dans une situation de contre-indication ou de la phase thérapeutique.

L'essai SALIVA répond aux prérequis de la CT, étude contrôlée randomisée en double aveugle avec une robustesse de démonstration, comme vous l'a montré à l'instant le Professeur Auvin. Elle répond aux quatre critères choisis par l'ACT. Selon la CT, l'ASMR IV peut concerner un médicament ayant démontré une efficacité pertinente avec une légère et acceptable diminution de la qualité de vie ou de la tolérance. C'est le cas de SIALANAR. La quantité d'effets est atteinte avec une différence minimale cliniquement pertinente entre J0 et J84 pour le seul bras SIALANAR. C'est aussi établi entre les deux bras avec un petit p inférieur à 0,01. On a un NNT à trois mois de quatre pour les répondeurs, de trois pour les non-répondeurs, une tolérance acceptable avec des effets indésirables attendus, comme l'a dit Professeur Auvin. Trois quarts des patients restaient sous traitement à J252 à 9 mois. On n'a pas de risque avéré de pneumopathie d'inhalation, ni de fausse route.

Concernant les déterminants pédiatriques additionnels, SIALANAR respecte totalement les modalités d'administration pédiatrique. Au contraire, les produits utilisés actuellement par défaut, il y a un schéma physiologique clair : en fonction du poids, pas de contre-indication. Notre PIP, c'est la garantie du respect des seuils maximaux de liquide par prise fixée par l'Agence européenne du médicament. Par exemple, la formulation de SIALANAR a permis de réduire de 2,5 fois le volume administré par rapport aux autres formes liquides. La posologie maximum de SIALANAR, c'est 6,8 versus 15 pour RYBRILA et CUVPOSA. Nous ne savons pas s'il y en a en termes de tolérance, d'acceptabilité et de risque de fausse route pour

l'administration de produits avec un volume deux fois et demie supérieur.

Première en France, seul SIALANAR a été testé dans une population française sur la base du produit réel et dans des conditions réelles de guidelines françaises. Il répond à une situation de besoin thérapeutique insuffisamment couverte, comme l'a dit le Professeur Auvin, par les alternatives qui sont utilisées hors AMM, parfois contre-indiquées, avec des risques de mésusage. Je vous engage à regarder ce qui s'est passé récemment dans cette indication avec le SCOPODERM en Angleterre. Surtout, sans aucune preuve robuste, aucun des produits n'a un essai randomisé en double aveugle qui a démontré son efficacité et sa tolérance dans cette indication et cette population.

SIALANAR est donc la seule référence avec une étude clinique qui répond à tous les prérequis d'ASMR IV selon la doctrine. C'est pourquoi nous sollicitons aujourd'hui une ASMR de niveau IV. Je vous remercie.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous remercie de votre présentation. Y a-t-il des questions dans la salle ? Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- Bonjour Stéphane. Nous avons reconnu le fait que c'est la première fois qu'il y a un essai randomisé avec un effort réel pour essayer de tester un médicament qui peut avoir une valeur. Néanmoins, tu as utilisé à deux ou trois reprises le terme de cosmétique et la vraie question qui se pose, c'est comme tu le sais, c'est que l'hypersalivation n'est pas liée au fait qu'il y ait une hyperproduction de salive, mais une dysfonction de la déglutition. Le vrai sujet est de savoir si l'utilisation de SIALANAR va permettre de diminuer les pneumopathies de déglutition et les pneumopathies d'inhalation, donc les complications qui, hélas, émaillent la vie terrible de ces pauvres enfants avec handicap neurologique. Est-ce que vous avez prévu de faire une évaluation plus long terme de façon à essayer de conforter l'idée que le traitement « cosmétique » de l'hypersialorrhée est un élément qui va améliorer la morbidité, voire la mortalité de ces pauvres enfants ?

M. le P^r AUVIN.- Sur le plan de l'investigation, je vais laisser le laboratoire répondre, je vais juste répondre sur la partie cosmétique. Je pense que ce n'est pas du tout cosmétique. Pour soigner ces enfants, ils n'ont certes pas forcément une hypersalivation, ils ont un problème de déglutition ou de fermeture buccale, mais l'hypersalivation est plus qu'un problème cosmétique. Ça sent, ça colle, ça gêne les interactions sociales, ça gêne la prise en charge des rééducateurs et des familles. C'est une vraie barrière physique, au sens du terme, entre ces enfants et l'extérieur. Je pense qu'il ne faut vraiment pas se dire que c'est simplement un bavoir à changer. Ce n'est pas un bavoir. Il y a des familles qui changent dix bavoirs, elles changent leur gosse au complet. C'est une vraie barrière, même dans les rééducations, la kiné, la thérapie, etc. Je pense qu'il faut le voir comme ça. C'est le premier point.

Le deuxième point, les pneumopathies des patients avec maladies neurologiques chroniques ne se limitent pas à l'hypersalivation, loin de là. D'ailleurs, il y a une autre problématique, une problématique de dénutrition, de maladies respiratoires chroniques, de sensibilité aux infections, du rôle de la dénutrition dans le cercle vicieux de ces pneumopathies chroniques. La plupart de nos patients qui ont des maladies pulmonaires chroniques des enfants neurologiques, ce n'est pas une problématique majeure de salivation. Concrètement, ce n'est pas le driver numéro un.

Après, j'essaye de rester neutre, mais à un moment, entre « il n'y avait rien » et « il faut tout », est-ce que dire que ça améliore et que ça améliore l'impact global de façon significative et différente qu'un placebo, ce n'est pas déjà quelque chose ? C'est à vous de le trancher, très probablement. Après, quels sont les plans ? Je laisse le laboratoire répondre. J'ai un peu de mal. D'ailleurs, si j'ai utilisé ce mot « cosmétique », c'est parce que je l'ai vu dans la transcription de la CT et que j'ai été un peu interloqué, pour être honnête, de penser que ça puisse être interprété comme ça.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Votre intervention, le laboratoire, pour la deuxième partie de la question.

M. VILLAIN.- Pour la deuxième partie de la question, tous les effets indésirables ont été mesurés. Ce n'était pas un driver en soi, mais aujourd'hui, tous les effets indésirables ont été mesurés. On est sur une période de 9 mois. Je l'ai dit tout à l'heure, on n'a pas eu de pneumopathie d'inhalation, ni de fausse route. Le critère principal était la DIS, c'était de mesurer l'impact. Dans l'impact, il y a une mesure globale, quatre ou cinq items qui mesurent l'impact sur la vie des enfants, les impacts cliniques, les impacts sur les soins. Aujourd'hui, ce score nous semblait le plus pertinent. Au bout de neuf mois, on n'a eu aucune de pneumopathie d'inhalation. Ce n'était pas non plus le critère principal. Les critères qu'on a utilisés répondaient aux questions que vous nous avez posées en 2018. La question de la pneumopathie d'inhalation ne s'était pas forcément posée en 2018. Je le répète, c'est important, l'étude, ce n'est pas uniquement Provera qui l'a construite, on l'a construite avec le Professeur Fayoux, un ORL pédiatrique, le Professeur Dinomais, un professeur MPR pédiatrique et le Professeur Auvin. Je pense qu'on a mis dans l'étude, ce à quoi répond aujourd'hui le besoin des patients et le besoin des familles. Je pense que la DIS était le meilleur marqueur. Pour votre réponse, non, il n'y a pas eu de fausse route. Non, il n'y pas eu de pneumopathie d'inhalation. Si on en avait eu, elles auraient été de toute façon transcrites dans la collecte des effets indésirables.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres questions dans la salle ? Dominique Tregoures, puis Jean-Christophe.

M^{me} le Dr TREGOURES.- Effectivement, on parle de pneumopathie, mais vous avez des effets atropiniques. Est-ce qu'il y a beaucoup d'effets indésirables à ce niveau-là ? C'est-à-dire rétention urinaire, congestion nasale, etc.

M. VILLAIN.- Elles sont inférieures. Dans la liste qu'on a envoyée aujourd'hui, dans nos RCP, on a des effets secondaires atropiniques qui sont marqués comme un effet classe. Aujourd'hui, mis à part la constipation, comme l'a souligné le Professeur Auvin, tous ces patients sont à la base constipés. On en a 16 % dans le placebo et 20 % dans le bras SIALANAR. Tous les effets anticholinergiques ont été inférieurs à 10 %. Je vous rappelle que dans notre RCP, il y est marqué que les effets secondaires anticholinergiques sont communs. Normalement, on doit avoir une incidence de ces effets secondaires supérieure à 10 %. Globalement, on a tout eu en dessous de 10 %. Et pour répondre à votre question sur les rétentions urinaires, on a eu trois dans l'étude sur 9 mois.

En termes de maniabilité de notre produit, je veux répondre à un deuxième point, quelle est la différence en termes d'anticholinergiques ? Le bromure de glycopyrronium ne traverse pas

la barrière hémato-encéphalique, donc déjà, vous avez moins d'effets anticholinergiques de type centraux qu'on peut avoir en mydriase. En termes d'effets épileptogènes, on peut avoir un anticholinergique, le Professeur Auvin dira si je dis des bêtises, lorsqu'il traversa la barrière hémato-encéphalique. On a une demi-vie relativement courte, ce qui fait qu'aujourd'hui, lorsqu'on a un effet secondaire, le retour à la normale est assez rapide. Les effets graves qu'on a vus liés au traitement, on a eu un retour à la normale entre deux et trois jours. C'est aussi une spécificité du produit. La demi-vie et le profil non-passage de la barrière hémato-encéphalique permettent de limiter les effets anticholinergiques. On en a eu, je pense que les médecins qui soignent les patients le savent très bien, sauf que par rapport à des produits autres anticholinergiques utilisés sans que la posologie soit déterminée, utilisés un peu au doigt mouillé, on a un schéma posologique, un profil posologique qui fait qu'on limite ces effets anticholinergiques. Mis à part la constipation, ils ont tous été limités en dessous de 10 %.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Jean-Christophe, dernière question.

M. le Pr MERCIER.- Je voulais poser une autre question à Stéphane. Dans la stratégie qui a été évaluée notamment par le groupe de *Evelina Hospital* à Londres avec un papier qui est sorti dans le numéro de février 2024 *The Journal of Pediatrics*, il y a plusieurs stratégies en fonction de la gravité du bavage, donc de défauts de déglutition. En particulier, cette commission avait validé, même si ensuite le médicament n'a pas été repris, le XEOMIN qui est l'injection de toxines botuliques dans les glandes salivaires. En vérité, le problème, comme il n'y avait pas de comparateur à l'époque, cela a été comparé contre un placebo. Lorsque le SIALANAR ne suffit pas, est-ce que vous passez à une étape après, c'est-à-dire soit la chirurgie des glandes salivaires, soit l'injection intra- parotidienne par XEOMIN ? Comme il y a une stratégie en matière d'oncologie ou d'hématologie, il y a une première ligne, une deuxième ligne, une troisième ligne. Je voulais avoir ton sentiment dans ce problème spécifique du bavage.

M. le Pr AUVIN.- Il n'y a pas de guideline bien faite ni sur le plan national, ni sur le plan international. Il y a des gens qui y travaillent pour essayer de faire des recommandations et des choses graduées. Ce qui semble proportionner aujourd'hui, c'est d'aller progressivement, c'est-à-dire de faire un traitement médicamenteux sans avoir aucune rééducation, même si c'est difficile d'accès, orthophonie ou stimulation buccale ou stimulation de la force au niveau des lèvres, etc. Ça ne paraît pas approprié d'appliquer des traitements, quels qu'ils soient, sans avoir débuté par cela. C'est déjà la première recommandation.

Ensuite, il faut reconnaître en France, si l'on veut choisir une stratégie de traitement, à ce jour, il n'y en a aucune. Avec une AMM bien étudiée, on en est à faire de l'orthophonie ou de la stimulation buccale, à enlever les glandes salivaires ou faire de la toxine botulinique dans les glandes salivaires. Cela fait un gros trou au milieu du puzzle. Autrement, on fait du hors-AMM avec les problématiques que cela a. Je pense qu'il faut des choses graduées. On peut dire que c'est un traitement, cela ne résout pas le problème, mais en dehors d'enlever les glandes salivaires, on ne résout jamais le problème. Et même enlever les glandes salivaires, cela ne résout pas le problème.

M. le Pr MERCIER.- Je suis d'accord avec toi. C'est pour cela que si SIALANAR prend la place d'une première ligne...

M. le P^r AUVIN.- Il prend la ligne après la rééducation, quelle qu'elle soit, orthophonie, stimulation buccale. Si ces moyens physiques, ce n'est pas suffisant, il est possible – ce n'est pas à moi de le déterminer tout seul, je ne suis que moi-même et pas une institution, ni une société savante, ni une évaluation de toute la littérature à moi seul – mais je pense qu'en effet, la place potentielle de SIALANAR, c'est d'arriver après les rééducations et les stimulations buccales faites de façon appropriée et sur un temps raisonnable, c'est-à-dire six à huit semaines. C'est un partage d'expérience, ce n'est pas scientifique ce que je vous dis. Après, il est tout à fait possible qu'il y ait des patients qui continuent à avoir une hypersalivation malgré l'utilisation de SIALANAR ou d'autres anticholinergiques. Dans ce cas-là, il faut se poser la question d'aller au-delà, mais, encore une fois, pour quelle balance bénéfice-risque et pour quelle population de patients on fait des injections régulières. Ce n'est pas complètement anodin non plus. Quand c'est bien fait, tout va bien. Il peut y avoir quelques incidents de parcours. Tu dois te souvenir d'un particulier chez nous, dans notre institution Robert Debré, il y a quelques années. Après la chirurgie, en pédiatrie, on essaye toujours d'être assez conservateur, on n'aime pas trop enlever des trucs que la nature nous a créés, mais certains patients le nécessitent. Ce sont des cas exceptionnels, moins d'un patient par an.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. Je n'ai plus de questions, je vais vous remercier de vos présentations. On a écouté vos arguments. Je vous remercie de votre présentation. Je vous souhaite une bonne fin d'après-midi et je vous demande de vous déconnecter.

Jean-Christophe, quand nous en avons discuté au Bureau hier, il y avait un sujet qui nous est apparu et peut-être que la chef de projet va nous le redire, c'est qu'on avait l'impression qu'il y avait une perte progressive de l'efficacité de qui n'est pas le cas quand on regarde ce qu'ils ont proposé à J256 puisqu'il y a toujours une réelle efficacité. Il y avait une petite erreur dans la présentation qui avait été faite dans le dossier vis-à-vis d'un des schémas. Madame la chef de projet, vous confirmez ce que je dis là ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait, il vous avait été présenté les données lors de la phase en suivi. C'était un taux de répondeur additionnel qui vous avait été présenté dans le document préparatoire. On trouvait un taux additionnel de 21 % dans le groupe ex-SIALANAR et à peu près 60 % dans le groupe ex-placebo par rapport à la date de fin de la double aveugle. Ce sont ceux qui basculaient de non-répondeurs à répondeurs entre J84 et J252. Le laboratoire a présenté le taux de répondeur total sur l'ensemble de l'étude à J252 et on voit un taux de réponse de 81 % qui ne suggère pas un épuisement de l'effet du traitement au cours de l'étude, comme cela a été rapporté dans l'argumentaire de l'ASMR V.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- En ce qui nous concerne, hier au Bureau, nous étions assez d'accord pour passer à une ASMR IV.

M. le P^r MERCIER.- En dépit du fait que c'est contre placebo.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Il y a beaucoup d'événements indésirables, non ? Le NICE mettait en avant beaucoup la mauvaise tolérance.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce sont les événements indésirables des anticholinergiques. Je pense que quels qu'ils soient les médicaments qui vont être utilisés, la scopolamine ou les

autres, ils auront les mêmes effets indésirables. À partir du moment où on utilise un anticholinergique, on va les avoir.

M. le Pr THIERRY.- Il ne faut pas minimiser l'impact sur la personne et sur les aidants. Si je me souviens de la contribution, c'est l'impact pour la personne et surtout pour les aidants. C'est mon avis significatif.

Une chef de projet, pour la HAS.- Sur la tolérance, il y a toujours mention dans le RCP du fait que ce soit un traitement pour lequel on n'a pas de données de tolérance à long terme, puisque les données issues de la littérature, on était sur 24 semaines de traitement. Et là, on est de l'ordre de 9 mois dans le cadre de cette étude. Il souligne que c'est un traitement qui doit être réévalué de façon régulière, avec des durées de traitement les plus courtes possibles, mais avec une réévaluation régulière. C'était déjà dans le RCP à l'époque et qui n'a pas bougé à l'heure actuelle.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues.

M. le Dr BLONDON.- Je suis assez sensible au fait que dans des domaines où il y a beaucoup de pratiques faites par les différents médecins qui sont mal validées, il y a un laboratoire qui fait un développement bien conduit pour valider de façon satisfaisante le bénéfice d'un traitement, aussi modeste soit-il.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous propose de voter. On revote l'ASMR, ASMR V ou ASMR IV, comme vous l'avez réfléchi après ces diverses interventions.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 18 votants et vous avez voté à l'unanimité pour une ASMR IV.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Malgré l'absence de comparateur. Madame la chef de projet, vous vouliez rajouter quelque chose ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Un petit partage pour le nouveau libellé d'ASMR. On a regardé par rapport à la doctrine de pédiatrie. On vous aurait proposé le libellé suivant et de modifier l'argumentaire : « Les données d'efficacité avec les données de suivi à long terme suggèrent une persistance de l'effet thérapeutique jusqu'à 252 jours de traitement », à la place de « l'épuisement thérapeutique » que l'on avait mentionné. On rajoute dans l'argumentaire de l'ASMR IV : « Compte tenu du besoin médical insuffisamment couvert dans un contexte d'usage hors AMM de spécialités non autorisées en pédiatrie », puisque le besoin médical est effectivement un des items de l'ASMR qui peut faire basculer l'ASMR. Si ce libellé vous convient.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ça me convient personnellement.