



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 avril 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 ASMR : AMGLIDIA 0,6 et 6 mg/ml (glibenclamide) (CT-20735) BIOPROJET PHARMA

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On passe à AMGLIDIA avec le laboratoire Bioprojet Pharma.

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

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Bonjour Madame, bonjour Monsieur du laboratoire Bioprojet. Vous avez demandé une audition pour que nous revoyions l'évaluation de votre produit AMGLIDIA. Vous demandez une réévaluation de l'ASMR. Notre chef de projet va présenter le dossier rapidement. Vous aurez ensuite un quart d'heure de présentation. Nous aurons dix minutes pour discuter avec vous du contenu de cette présentation et de l'ensemble des sujets qui pourront être soulevés au cours de cette discussion.

Une chef de projet, pour la HAS.- Vous voyez le laboratoire dans le cadre d'une audition du dossier de réévaluation d'AMGLIDIA, le glibenclamide en suspension buvable avec seringue. C'est un médicament actuellement inscrit en ville et à l'hôpital. L'indication de son AMM, c'est le diabète sucré néonatal chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants. C'est une AMM qui date de 2018, un médicament qui a fait l'objet initialement d'une ATU nominative, puis d'un accès compassionnel.

Lors de l'évaluation initiale, la Commission de la Transparence avait donné un SMR important, pas d'ISP et une ASMR IV dans la prise en charge. Dans le cadre de l'avis rendu le 27 février 2024, la commission a maintenu l'ASMR IV dans la stratégie thérapeutique actuelle. Cela reposait notamment sur les données d'évaluation initiale d'AMGLIDIA, notamment du constat par la commission de :

- l'absence de données robustes sur l'impact d'AMGLIDIA sur les symptômes neurologiques de la maladie ;
- des nouvelles données visant à étayer l'impact d'AMGLIDIA sur les symptômes neurologiques de la maladie reposant uniquement sur une revue de la littérature de faible niveau de preuve suggérant un bénéfice neurologique, mais sans valeur démonstrative de ce bénéfice ;
- des incertitudes sur l'efficacité au long terme d'AMGLIDIA en l'absence de donnée fournie susceptible de l'étayer ;
- du profil de tolérance actualisé d'AMGLIDIA qui apparaît favorable ;
- de l'intérêt médical à disposer d'un médicament sous une forme galénique adaptée à la population pédiatrique et facilitant son administration, dans cette maladie rare et grave.

J'ai remis cette slide sur la place dans la stratégie thérapeutique qui avait été légèrement

modifiée par la commission. Elle avait reconnu qu'AMGLIDIA était le seul traitement de première intention de cette maladie et en cas de diagnostic confirmant une mutation des gènes codant pour le canal potassique, AMGLIDIA était le seul traitement recommandé dans ce cadre.

Je laisse la parole au laboratoire.

M. DEGERMINY.- Bioprojet est maintenant le laboratoire exploitant de AMGLIDIA depuis le 1^{er} décembre 2023. Le laboratoire exploitant précédent a déjà signé un accord économique avec le comité économique. La répercussion de votre décision aura plus d'effet sur l'Europe puisque la modification du résumé des caractéristiques du produit introduisant une prévention neurologique à long terme dans le résumé fait que toutes les agences européennes actuelles sont en train de revoir ce médicament, en particulier parce que le médicament a été développé en France et l'ensemble de la production pour l'Europe est faite en France.

Je passe la parole au Professeur Nadia Bahi-Buisson, Professeur de neuropédiatrie à Necker qui a une grande expérience de ce médicament. Merci.

M^{me} le P^r BAHI-BUISSON.- Bonjour à toutes et à tous. J'ai été impliquée dans le premier essai. J'ai une solide expérience sur une maladie rarissime, 1/90 000 naissances. Ces enfants ont souvent des anomalies neurologiques qui peuvent être de la déficience intellectuelle, des troubles moteurs avec une hypotonie et des troubles attentionnels.

Dès la première étude à laquelle j'ai participé, qui est assez vieille, on avait 18 patients avec un écart d'âge important. Lors de cette étude, on avait pris soin de mesurer par des échelles. On avait fait des bilans neuropsychologiques exhaustifs. On avait pu observer que les plus jeunes avaient une amélioration de la fonction motrice. En gros, ils étaient moins hypotoniques avec une amélioration des troubles attentionnels qui avait un réel impact dans la vie quotidienne. Quand on les suit au quotidien, on le voit bien. Quand ils étaient plus vieux, parce que la plasticité cérébrale est moins bonne, on avait une amélioration du tonus, mais c'était beaucoup moins net.

On a décidé avec le laboratoire de ne pas vous présenter les données animales, mais on a des données fondamentales qui montrent d'une part que ce médicament passe la barrière hémato-méningée, mais en plus, ça a un effet qui est complètement indépendant de l'insuline. Du coup, il y a un effet neuroprotecteur de ce médicament.

Pour aller plus loin, c'est lié au fait qu'il y a très peu de patients. Cette méta-analyse avait été faite par l'équipe de Jacques Beltrand. Les cas isolés, à chaque fois, c'étaient des petites séries, peu de prospection. On n'a pas eu de meilleures études que celles qu'on avait menées en 2015. Quand ils ont regardé cette méta-analyse, ils ont vu qu'il y avait une amélioration de la fonction motrice et de l'attention, les deux paramètres qui ont été améliorés par les sulfonylurées, de façon indépendante du traitement du diabète.

Encore une autre étude, malheureusement, ce sont des études rétrospectives. La seule étude prospective, c'est une étude de la littérature avec une méta-analyse sur 114 patients qui confortait toujours les mêmes données, c'est-à-dire un traitement précoce au diagnostic. Le diagnostic est posé précocement avec une étude génétique quasi systématique dans le

diabète néonatal. Maintenant, on sait qu'on peut le donner très tôt. On sait que plus on le donne tôt, en particulier avant 4 ans, plus on a une efficacité, non seulement sur le tonus, mais également sur les troubles attentionnels.

J'ai mis les données, je les ai plus détaillées, on peut en discuter, c'est toujours la même chose, c'est l'amélioration globale de l'ensemble du développement, principalement sur les fonctions motrices attentionnelles avant l'âge de 4 ans. J'ai remis les détails de toutes ces études, toujours sur le tonus, toujours sur la fonction motrice et sur les troubles attentionnels.

Pour conclure, le message est clair, c'est une maladie rarissime pour laquelle faire des études prospectives permettant de prouver, de façon extrêmement rigoureuse, l'efficacité est compliqué. Il y a eu cette première étude en 2015 avec des enfants très jeunes jusqu'à très vieux, et juste avec cette étude, on avait déjà montré une efficacité. On sait que c'est une maladie associée à des anomalies neurologiques de façon extrêmement prévalente puisque 70 à 85 % de ces enfants ont des troubles neurodéveloppementaux. On sait aussi, par des études fondamentales, que c'est une fonction neuroprotectrice indépendante de l'effet sur l'insulino-sécrétion. Je suis très convaincue que sur le plan neurodéveloppemental, ce médicament peut améliorer les fonctions cognitives de ces enfants quand ils sont traités précocement.

Voilà ce que j'avais à dire. On peut en discuter naturellement.

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

M. le P^r MERCIER.- Merci, Nadia, de nous avoir présenté ces données intéressantes. Est-ce qu'on peut imaginer un mécanisme qui serait différent de la mutation qui se trouve au niveau du cerveau ? Est-ce que vous avez des données expérimentales qui permettraient de suggérer qu'il y a une explication métabolique qui serait différente au niveau des différents organes ?

M^{me} le P^r BAHI-BUISSON.- Ce n'est pas une mutation somatique, la mutation est dans l'ensemble des cellules de l'organisme, du coup, des canaux potassiques comme on en a dans le cerveau. C'est probablement comme cela que l'AMGLIDIA fonctionne, il se fixe sur des récepteurs potassiques du cerveau. Après, on n'en sait pas beaucoup plus. On sait juste que cela passe la barrière hémato-encéphalique et potentiellement, cela agit sur ces canaux potassiques. C'est comme cela qu'on peut imaginer que cela améliore la fonction motrice et les troubles attentionnels.

M. le P^r MERCIER.- Ce que je veux dire par là, c'est que la grande avancée qui a été faite par le groupe de Necker, notamment de Jacques Beltrand, c'était le fait que ce diabète néonatal était totalement différent des autres diabètes et ne devait pas se traiter par l'insuline, alors qu'on a mis un certain temps avant de le reconnaître grâce à ces travaux. Et là, vous apportez quelque chose de nouveau, mais est-ce qu'on a un peu plus que cela sur la physiopathologie au niveau du cerveau ?

M^{me} le P^r BAHI-BUISSON.- Non, nous n'avons pas d'études neuropathologiques. Pour l'instant, nous n'avons pas plus d'informations sur le mécanisme du trouble neurodéveloppemental.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Patrick Niaudet.

M. le D^r NIAUDET.- Bonjour Nadia. Ma question est de savoir quel est l'avenir de ces enfants à plus long terme et comment cela se développe. Une amélioration, c'est bien, mais qu'est-ce qu'ils deviennent par la suite ?

M^{me} le P^r BAHI-BUISSON.- Pour ceux que j'ai suivis, quand on ne les traite pas, ce sont des enfants qui peuvent avoir un déficit intellectuel et ne pas être autonomes. Évidemment, on n'a pas l'histoire contre placebo pour ces enfants-là, mais le gain développemental fait qu'on peut arriver à de l'autonomie pour ces enfants. C'est ça, l'idée. On peut passer d'une déficience intellectuelle avec un enfant pas autonome à un enfant qui, potentiellement, pourrait être autonome. C'est un peu ça, l'idée. Effectivement, on n'a pas la donnée, mais l'histoire naturelle et ce que j'ai pu en voir du gain qu'on a pu observer en les traitant dont supposer – je suis assez convaincue – que cela va les amener vers l'autonomie. Il y a une grosse variabilité interindividuelle.

M. le D^r NIAUDET.- Qu'est-ce qu'on a comme recul d'enfants traités ?

M^{me} le P^r BAHI-BUISSON.- Ceux qu'on a traités à partir de 2010.

M. le D^r NIAUDET.- Ils ont maintenant une dizaine d'années au maximum.

M^{me} le P^r BAHI-BUISSON.- Ça change tout. Ils sont scolarisés ou en scolarité adaptée. Dans tous les cas, on les a maintenus dans ce circuit-là. Ce que je peux clairement dire, c'est que ceux que j'éduque avaient été traités tardivement n'étaient pas trop sortis de leur système de rééducation et de déficience, alors que ceux qu'on avait traités précocement, on avait l'impression qu'on a un meilleur devenir. C'est difficile de les comparer. Ils sont tellement variables. On voit juste l'amélioration par rapport à l'enfant donné.

M. le D^r NIAUDET.- D'accord, on les améliore, mais on ne peut pas dire que ce sont des enfants normaux.

M^{me} le P^r BAHI-BUISSON.- On ne peut pas dire qu'on arrive à la normalisation. En tant que neuropédiatre, ce n'est pas la normalité qui m'intéresse, c'est l'insertion sociale et professionnelle.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je reste un peu sur ma faim. Je suis neurologue adulte. Je reste sur ma faim sur les mécanismes. Vous parlez de troubles moteurs et attentionnels. Quel type de troubles moteurs présentaient-ils ? Vous dites qu'on n'a pas d'études neuropathologiques, mais on a quand même des outils aujourd'hui, en particulier les IRM, la spectroscopie, etc. Qu'est-ce que cela donne ? Dernier point, si on pense aux canaux potassiques, à ce moment-là, est-ce qu'il y a de l'épilepsie ou pas ? Est-ce qu'éventuellement, c'est plus sur l'excitabilité membranaire qu'on pourrait envisager cela ? Est-ce que cela a des effets préventifs sur l'épilepsie ?

J'entends bien, on est dans une situation extrêmement rare. On ne connaît pas très bien les mécanismes. Il y a l'impression que, mais est-ce qu'on peut avoir des éléments un peu plus robustes pour nous orienter là-dessus ?

M^{me} le P^r BAHI-BUISSON.- La prévalence de l'épilepsie n'était pas très importante dans la série et on sait qu'elle n'est pas très importante, donc je ne crois pas qu'en améliorant l'épilepsie, on améliore le devenir neurodéveloppemental de ces enfants. C'est absolument certain. Ceux que j'ai connus qui avaient une épilepsie, elle était souvent extrêmement précoce et pharmaco-résistante. Je ne crois pas que ce soit par là qu'on a réussi à les améliorer.

L'autre chose, c'est qu'on avait fait des IRM pour ces patients avant et après. On avait des anomalies de la substance blanche qui étaient non spécifiques et qui ne nous permettaient pas de dire que par les anomalies à l'IRM, on pouvait arriver à dire qu'on va améliorer l'efficacité. On n'a pas eu de substratum anatomique pour pouvoir dire quelle est la corrélation entre les anomalies anatomiques que l'on avait améliorées et les anomalies fonctionnelles que l'on avait améliorées.

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

M^{me} le P^r BASSE, pour la HAS.- Bonjour. Merci pour cette présentation. Pour l'instant, vous avez 10 ans de recul avec ce médicament. *A priori*, c'est un traitement à vie, si je comprends bien. Concernant les effets indésirables, j'ai vu que c'étaient plutôt des toxicités digestives. Est-ce que c'est quelque chose qui vous inquiète ou pas du tout, étant donné *a priori* le bénéfice que vous en voyez ? Sur ce traitement au long cours chez un enfant en développement qui passe de la naissance à 10 ans aujourd'hui, quel est votre recul là-dessus ?

M^{me} le P^r BAHI-BUISSON.- En termes d'effets secondaires, je n'en ai pas vu dans les consultations neuro-pédiatriques des patients que j'ai pu voir. Je les ai tous vus et je n'ai pas vu des effets secondaires qui justifiaient par exemple la discussion d'un arrêt de traitement par exemple.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je crois qu'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires. On vous remercie, puis on va discuter les arguments que vous nous avez apportés et voir si nous changeons d'avis ou pas.

M^{me} le P^r BAHI-BUISSON.- Le message principal que je veux souligner, c'est la notion de maladie rarissime avec malgré tout un effet qu'on a pu observer et consolider à long terme sur cet effet neurodéveloppemental. Comme j'ai répondu à Patrick Niaudet, l'impression qu'on les sortait de leur courbe neurodéveloppementale de déficience intellectuelle pour les amener potentiellement, c'est le recul qui va nous le dire, vers une forme d'autonomie. En tant que neuropédiatre, c'était un réel bénéfice que j'ai pu observer.

M^{me} le D^r LOCHER, pour la HAS.- Merci beaucoup. Ça repose sur des dires d'experts, aucune preuve, quelques papiers comme ça, une grande hétérogénéité dans une maladie très rare. Est-ce que cela nous convainc de changer d'ASMR ? La robustesse de ce qu'elle nous présente, je la qualifierais de très légère. Qui veut intervenir éventuellement ? Ils avaient une ASMR IV. Je vous rappelle que la dernière fois, on avait dit le sirop plus adapté aux tout-petits. Je crois que c'est Albert qui avait rappelé qu'à la première évaluation, il y avait déjà le sirop. Je ne vois pas quels arguments on a pour modifier notre évaluation.

Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Le seul argument serait un suivi au long cours qui permettrait de conforter l'amélioration neurocognitive.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- À condition de se mettre également dans une situation comparative par rapport à un registre et des références, comme on en parlait tout à l'heure. Il y a une telle hétérogénéité.

Hugues Blondon.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Je voulais dire la même chose. La difficulté, compte tenu de la rareté de la pathologie, les études comparatives ne seront pas possibles. De toute façon, il ne serait pas éthique que les patients aient du placebo. On va se retrouver dans une situation d'incertitude prolongée. Mais est-ce qu'incertitude, quand il y a un bénéfice potentiel important, veut dire qu'on doit forcément minorer notre évaluation ? Ce n'est pas certain pour ces maladies hyper rares. Je n'en suis pas convaincu.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Ça reste du domaine de l'interprétation individuelle de l'ensemble des membres de la commission. On va voter pour ou contre le maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 16 votants, j'ai 12 voix pour le maintien et 4 voix contre.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est le maintien de l'ASMR IV.