

AVIS DE LA COMMISSION

25 février 2004

SALAGEN 5 mg, comprimé
B/84

Laboratoires Novartis Pharma

Pilocarpine

Liste I

Date de l'AMM : 14 décembre 1995

Motif de la demande : inscription Collectivités et Sécurité Sociale dans l'indication
"Hyposialies et xérostomies post-radiothérapiques chez l'adulte."

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Pilocarpine

1.2. Indication

Hyposialies et xérostomies post-radiothérapiques chez l'adulte.

1.3. Posologie

Réservé à l'adulte.

La posologie est de 5 mg (1 comprimé), 3 fois par jour.

La posologie peut être portée à 10 mg (2 comprimés) 3 fois par jour, après plusieurs semaines d'utilisation, en cas de réponse insuffisante au traitement, s'il n'existe pas de problème de tolérance.

Les comprimés seront pris au cours ou immédiatement après les repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

L'effet thérapeutique maximal est obtenu au bout de 4 à 8 semaines de traitement.

Le traitement sera interrompu si aucune amélioration n'a été observée au bout de 3 mois de traitement.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

N	Système nerveux
07	Autres médicaments du système nerveux
A	Parasympathomimétiques
X	Autres parasympathomimétiques
01	Pilocarpine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Aucun

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Substituts salivaires (agréés Sécurité Sociale et collectivités) :

ARTISIAL, solution pour pulvérisation endo-buccale

SYALINE Spray, solution pour pulvérisation endo-buccale

Anétholtrithione

SULFARLEM, comprimé enrobé (agréé Sécurité Sociale et collectivités)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1 Deux études comparatives ÖpivotÖ

L'étude F.G. Leveque de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de la pilocarpine versus placebo chez des patients présentant une xérostomie post-radiothérapique. Les patients inclus avaient reçu au niveau de la tête et du cou une dose supérieure à 50 Gy plus de 4 mois avant inclusion et conservaient une fonction salivaire résiduelle.

Cent soixante deux patients ont été randomisés : pilocarpine (n=75), placebo (n=87). Les patients ont reçu initialement pilocarpine 2,5 mg 3 fois par jour. Une adaptation de la posologie (pilocarpine ou placebo) était autorisée par paliers de 2,5 mg par jour toutes les 4 semaines. Des moyens locaux (bonbons, gommages, humidification) et des substituts salivaires étaient utilisés par les patients.

Le critère principal retenu a été le pourcentage de patients répondeurs, définis comme percevant une augmentation de score d'au moins 25 mm sur l'échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm de l'appréciation globale des symptômes à 12 semaines.

Les critères secondaires (sécheresse buccale, élocution, confort buccal) ont été évalués à l'aide d'EVA ; l'utilisation de traitements locaux pour améliorer le confort buccal a été évaluée à chaque visite (augmentée, inchangée ou diminuée) par le patient.

Les sécrétions salivaires totales et parotidiennes ont été évaluées au cours de l'étude chez 68 patients du groupe placebo et 61 patients du groupe pilocarpine.

La médiane de la dose d'irradiation était de 58,84 Gy dans le groupe pilocarpine et de 60,43 Gy dans le groupe placebo.

A la visite finale, dans le groupe pilocarpine : 45 patients recevaient des comprimés à 10 mg, 20 patients des comprimés à 5 mg, et 10 patients des comprimés à 2,5 mg. Dans le groupe placebo, 70 % des patients recevaient l'équivalent d'un comprimé à 10 mg, 3 fois par jour.

Deux types d'analyses ont été réalisés :

- Analyse en intention de traiter (ITT) : patients ayant au moins une évaluation après inclusion.
- Analyse per protocole : patients évaluable, observance > 75%, arrêt de traitement inférieur à 4 jours, hors violations majeures.

Résultats en ITT : Nombre de patients répondeurs (%) à 12 semaines

Critères d'évaluation	Pilocarpine (n=75)	Placebo (n=82)	p (Test du Chi-2)
Appréciation globale des symptômes	36 (49)	23 (28)	0,015
Sensation de sécheresse buccale	32 (43)	24 (29)	0,069
Elocution sans boisson	27 (36,5)	24 (29)	0,337
Confort de la bouche et de la langue	17 (23)	17 (21)	0,735
Besoin de traitements locaux	22 (30)	10 (12)	0,020*

* la différence n'est pas significative dans la population per protocole

L'analyse per protocole a montré une augmentation des sécrétions salivaires chez un nombre supérieur de patients dans le groupe pilocarpine.

Dix-huit des 87 patients (21%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe placebo et 12 des 75 patients (16%) dans le groupe pilocarpine. Neuf patients (10%) ont arrêté le traitement pour effets indésirables dans le groupe placebo et 11 patients (15%) dans le groupe pilocarpine.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : hypersudation, polyurie, rhinite, bouffées vasomotrices.

Conclusion

L'amélioration de l'appréciation globale des symptômes a été observée plus fréquemment dans le groupe pilocarpine (49%) que dans le groupe placebo (28%).

L'étude J.T. Johnson de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de la pilocarpine versus placebo chez des patients présentant une xérostomie post-radiothérapique. Les patients inclus avaient reçu une dose supérieure à 40 Gy au niveau de la tête et du cou plus de 4 mois avant inclusion et conservaient une fonction salivaire résiduelle.

Deux cent sept patients ont été randomisés : pilocarpine 5 mg (n=73), pilocarpine 10 mg (n=69), placebo (n=65).

Les patients ont reçu pilocarpine 5 mg ou 10 mg, 3 fois par jour.

Des moyens locaux (bonbons, gommages, humidification) et des substituts salivaires étaient utilisés par les patients.

Le critère principal retenu a été le pourcentage de patients répondeurs, définis comme percevant une augmentation de score d'au moins 25 mm sur l'échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm de l'appréciation globale des symptômes à 12 semaines.

Les critères secondaires (sécheresse buccale, élocution, confort buccal) ont été évalués à l'aide d'EVA ; l'utilisation de traitements locaux pour améliorer le confort buccal a été évaluée à chaque visite (augmentée, inchangée ou diminuée) par le patient.

Les sécrétions salivaires totales et parotidiennes ont été évaluées au cours de l'étude.

Deux types d'analyses ont été réalisés :

- Analyse en intention de traiter (ITT) : patients ayant au moins une évaluation après inclusion.
- Analyse per protocole : patients évaluable, observance > 75%, arrêt de traitement inférieur à 4 jours, hors violations majeures.

Résultats en ITT : Nombre de patients répondeurs (%) à 12 semaines

Critères d'évaluation	Pilocarpine 5 mg	Pilocarpine 10 mg	Placebo	p Chi-2
Appréciation globale des symptômes	38/71 (53,5)	26/56 (43)	16/64 (25)	0,010
Sensation de sécheresse buccale	31/71 (43,7)	26/57 (46)	16/63 (25)	0,037
Elocution sans prise de boisson	23/69 (33)	20/57 (35)	11/63 (17,5)	0,056
Confort de la bouche et de la langue	22/70 (31)	21/57 (37)	6/63 (9,5)	0,001
Besoin de traitements locaux	18/71 (25)	18/56 (32)	7/64 (11)	0,075

L'analyse per protocole a montré une élocution sans prise de boisson améliorée et un besoin de traitements locaux diminué chez un nombre supérieur de patients dans les groupes traités par pilocarpine.

Les pourcentages de patients ayant une augmentation de leurs sécrétions salivaires ont été supérieurs sous pilocarpine après la première dose, après 4 semaines et après 8 semaines de traitement ; à l'évaluation finale, les pourcentages ne différaient pas de celui du groupe placebo.

Six des 65 patients (9%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe placebo, 8/73 patients (11%) dans le groupe pilocarpine 5 mg et 27/69 (39%) dans le groupe pilocarpine 10 mg ; deux patients ont arrêté le traitement pour effets indésirables dans le groupe placebo, 4 patients dans le groupe pilocarpine 5 mg et 20 patients dans le groupe pilocarpine 10 mg.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous pilocarpine 5 mg et 10 mg ont été : hypersudations (37% et 80% des patients), frissons, nausées, vertiges, rhinites, bouffées vasomotrices.

Conclusion

Une amélioration de l'appréciation globale des symptômes, de la sensation de sécheresse buccale et du confort de la bouche et de la langue a été plus fréquemment observée chez les patients traités par pilocarpine.

3.1.2 Etude prospective, non comparative (J.C. Horiot)

L'étude J.C. Horiot prospective, multicentrique, non comparative a évalué l'efficacité de la pilocarpine et étudié la corrélation entre la réponse clinique et les paramètres dose/volume de l'irradiation chez des patients irradiés pour cancer cervico-facial ou lymphome.

Cent cinquante six patients ont été inclus et répartis en deux groupes en fonction des paramètres de la radiothérapie réalisée au moins 6 mois avant inclusion :

- Groupe 1: patients dont les glandes salivaires majeures ont été totalement irradiées (dose délivrée supérieure à 50 Gy),
- Groupe 2 : patients chez lesquels une partie des glandes salivaires majeures n'a pas été irradiée ou irradiée avec une dose délivrée inférieure à 50 Gy.

Quarante neuf patients ont été classés dans le groupe 1 ; 107 patients dans le groupe 2.

Les patients ont reçu un traitement par pilocarpine 5 mg 3 fois par jour. Une augmentation de la posologie était autorisée par palier de 5 mg toutes les 4 semaines jusqu'à une dose maximale de 25 mg.

Résultats

Cinquante deux pour cent des patients ont été traités entre 1 et 5 mois, 48% pendant plus de 6 mois.

Trente sept des 156 patients (24%) ont arrêté prématurément l'étude à 12 semaines : 22% des patients du groupe 1, 24% des patients du groupe 2.

Neuf pour cent des patients ont arrêté l'étude pour effets indésirables, principalement sueurs, nausée, diarrhée et vomissement.

L'amélioration de la xérostomie a été analysée chez 145 patients évaluable à 12 semaines. Une amélioration de la xérostomie a été rapportée chez 97 patients (67%) : 62% des patients du groupe 1, 69% des patients du groupe 2. L'amélioration a été importante ou très

importante chez 25% des patients du groupe 1 et 30% des patients du groupe 2. Les résultats n'ont pas été différents entre les deux groupes.

Le traitement par Salagen a été poursuivi jusqu'à la 24^{ème} semaine chez 82 patients. Le maintien de l'amélioration évaluée à 12 semaines a été observé chez 58% des patients du groupe 1 et 70% des patients du groupe 2.

Conclusion

L'amélioration de la xérostomie observée chez 67 pour cent des patients dans cette étude ouverte non comparative a été comparable entre les deux groupes de patients répartis en fonction des paramètres dose/volume de la radiothérapie effectuée. L'hypothèse d'une stimulation de glandes salivaires accessoires par la pilocarpine a été évoquée.

3.1.3 Autres études comparatives

D'autres essais comparatifs versus placebo réalisés chez un petit nombre de patients ont évalué l'efficacité d'un traitement palliatif par la pilocarpine. L'initiation du traitement a été réalisée parfois dès le premier jour de la radiothérapie. Ces essais n'ont pas permis de définir le délai optimal de mise sous traitement.

Aucune étude comparative versus substituts salivaires ou anétholtrithione n'a été déposée par la firme.

3.2. Tolérance

3.2.1 Rapports périodiques de sécurité (21 février 1995 - 19 octobre 2001)

Dans les études cliniques, aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté. L'hypersudation, observée chez 36% des patients, a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté.

En Europe, la première autorisation de mise sur le marché a été obtenue en février 1995 selon une procédure de reconnaissance mutuelle. La deuxième indication ("Traitement des sécheresses buccales et oculaires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren") a été approuvée le 15 octobre 1999.

D'après les treize rapports périodiques de sécurité, l'exposition après commercialisation est estimée à 53 614 patients-mois en Europe.

Les données cumulatives de notifications ont rapporté 14 événements indésirables sérieux survenus sous Salagen.

3.2.2 Données de Pharmacovigilance entre octobre 2001 et septembre 2003

Les données de pharmacovigilance enregistrées entre le 20 octobre 2001 et le 30 septembre 2003 sont issues de la base Novartis Pharma.

Sur cette période, l'exposition en Europe est estimée à 410 792 patients-année. Cinquante sept événements indésirables ont été notifiés, dont deux événements graves inattendus (crise convulsive généralisée, œdème pulmonaire) possiblement reliés au traitement. Parmi les 55 événements non graves, 24 événements ont été classés dans les événements attendus ; il s'agissait essentiellement de troubles oculaires, de troubles digestifs et de troubles cutanés.

3.3. Conclusion

Une amélioration de la xérostomie a été observée chez environ 50 pour cent des patients sous pilocarpine administrée par voie orale 4 à 6 mois après radiothérapie, versus 25 p. cent des patients sous placebo. Les arrêts de traitements pour effets indésirables ont été fréquents sous pilocarpine 10 mg 3 fois par jour.

Les effets indésirables de la pilocarpine les plus fréquents sont liés aux effets parasympathomimétiques dose-dépendants du produit et imposent des précautions d'emploi notamment chez le patient asthmatique, en cas de maladie cardio-vasculaire, d'ulcère gastro-duodéal, de lithiase biliaire, de troubles cognitifs ou psychiatriques sous-jacents.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les hyposalies et xérostomies post-radiothérapiques chez l'adulte peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité est un traitement symptomatique visant à suppléer la sécheresse buccale consécutive à la radiothérapie fractionnée standard.

Chez les patients ayant des glandes salivaires fonctionnelles résiduelles, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modéré.

Les alternatives médicamenteuses à cette spécialité sont d'efficacité modeste et/ou mal évaluée.

Le niveau de Service Médical Rendu par cette spécialité dans cette indication est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

SALAGEN apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV dans la prise en charge conventionnelle de l'adulte présentant une hyposalie et une xérostomie post-radiothérapiques.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La sécheresse buccale est une des complications de la radiothérapie de la tête et du cou. La xérostomie engendre des douleurs par érosions labiales et linguales, une dysgueusie, des troubles de la mastication et de la déglutition, des troubles de l'élocution, favorise la survenue de caries dentaires et le développement de candidoses buccales.

La prise en charge de la sécheresse de la bouche comprend les soins de bouche et l'humidification de la bouche.

La bouche doit être humidifiée en faisant boire le malade, en utilisant de l'eau en brumisateur ou des méthodes de stimulation salivaire. La pulvérisation d'un liquide apporterait un certain confort au patient.¹

Certaines recommandations préconisent la pilocarpine dans le traitement de la sécheresse buccale post-radiothérapique.²

1 D'après ÖModalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifsÖ - ANAES - décembre 2002

2 Symptomatic Treatment of Radiation-Induced Xerostomia in Head and Neck Cancer Patients - Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative - octobre 2002

4.4. Population cible

Les dernières données disponibles fournies par les registres du cancer en France permettent d'estimer l'incidence des cas de cancers des lèvres, de la bouche et du pharynx à environ 15 000 patients. Trente à quarante pour cent de ces patients sont traités par radiothérapie associée ou non à la chirurgie ou à la chimiothérapie. La plupart de ces patients présentent une hyposialie et une sécheresse buccale post-radiothérapiques.

Un faible nombre de patients traités par irradiation totale pour leucémie ou myélome pourraient bénéficier de ce traitement.

L'extrapolation de ces données permet d'estimer la population cible à environ 4 000 à 6 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication "Hyposialies et xérostomies post-radiothérapiques chez l'adulte"

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription dans l'indication.

4.5.2 Taux de remboursement : 35%