



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D’ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDiMTS

05 janvier 2021

Faisant suite à l’examen du 03/11/2020, la CNEDiMTS a adopté un projet d’avis le 17/11/2020

Ce projet d’avis a fait l’objet d’une phase contradictoire le 05/01/2021. La CNEDiMTS a adopté l’avis le 05/01/2021

CONCLUSIONS

AEQUASYAL (spray buccal T.G.O), solution pour pulvérisations endobuccales

Demandeur : **EISAI SAS (France)**

Fabricant : **CARILENE (France)**

Flacon spray pour pulvérisation endobuccale

Indication retenue :	Traitement symptomatique chez l’adulte des hyposialies ou asialies iatrogènes, qu’elles soient d’origine médicamenteuse ou post-radiothérapique
Service Rendu (SR) :	Suffisant
Comparateur retenu :	Topiques à visée symptomatique
Amélioration du SR :	ASR de niveau V
Type d’inscription :	Nom de marque
Durée d’inscription :	5 ans

Données analysées :	Par rapport à l'avis de la Commission du 9/02/2016, les données spécifiques suivantes ont été analysées : L'étude de Kvalheim <i>et al.</i> 2019 est une étude randomisée, bicentrique, réalisée en cross-over et en simple aveugle visant à comparer l'efficacité de 3 solutions buccales dans le traitement de la xérostomie sur 30 patients en soins palliatifs : - une solution aqueuse à base de glycérol à 17% (GLYCEROL), - une solution de triester de glycérol oxydés (AEQUASYAL), - une solution d'oxyde de polyéthylène et de méthylcellulose (SALIENT). Le critère de jugement principal était l'évaluation subjective de la xérostomie, de l'inconfort et de la douleur et des difficultés d'élocution à l'aide d'une échelle de Likert en 5 points avant, immédiatement et 2 heures après l'administration de chaque produit.
Éléments conditionnant le SR : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription de AEQUASYAL. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et des prestations.
Population cible :	<i>La population cible susceptible d'être traitée par AEQUASYAL dans l'indication retenue est difficile à estimer en raison des limites des données épidémiologiques. La population rejointe de AEQUASYAL serait de l'ordre de 44 000 patients par an.</i>

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Flacon spray pour pulvérisation endobuccale

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante : « traitement symptomatique chez l'adulte des hyposalies ou asialies iatrogènes, qu'elles soient d'origine médicamenteuse ou post-radiothérapique ».

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Substituts salivaires.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

AEQUASYAL a été évalué pour la première fois par la Commission en 2005¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 09/02/2006 (Journal officiel du 23/02/2006).

La commission a réévalué AEQUASYAL en 2010³. Le premier renouvellement d'inscription fait suite à l'arrêté⁴ du 19/07/2011 (Journal officiel du 22/07/2011).

La commission a réévalué AEQUASYAL pour la deuxième fois en 2016⁵. Le deuxième renouvellement d'inscription fait suite à l'arrêté⁶ du 22/11/2017 (Journal officiel du 24/11/2017).

¹ Avis de la Commission du 28/09/2005 relatif à AEQUASYAL, spray buccal T.G.O. HAS ; 2005. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pp020411.pdf>

² Arrêté du 09/02/2006 relatif à l'inscription de la solution pour pulvérisations endobuccales AEQUASYAL de la société EISAI SAS au chapitre 1^{er} du titre 1^{er} de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 23/02/2006. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 09/11/2020]

³ Avis de la Commission du 21/10/2010 relatif au renouvellement d'inscription de AEQUASYAL, solution pour pulvérisations endobuccales. HAS; 2010. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/aequasyal-21_decembre_2010_3266_avis.pdf

⁴ Arrêté du 19/07/2011 relatif au renouvellement d'inscription de la solution pour pulvérisations endobuccales AEQUASYAL de la société EISAI SAS au chapitre 1^{er} du titre 1^{er} de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 22/07/2011. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 09/11/2020]

⁵ Avis de la Commission du 09/02/2016 relatif au renouvellement d'inscription de AEQUASYAL, solution pour pulvérisations endobuccales. HAS; 2016. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5015_AEQUASYAL_09_fevrier_2016_\(5015\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5015_AEQUASYAL_09_fevrier_2016_(5015)_avis.pdf)

⁶ Arrêté du 22/11/2017 relatif au renouvellement d'inscription de la solution pour pulvérisations endobuccales AEQUASYAL de la société EISAI SAS au chapitre 1^{er} du titre 1^{er} de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 24/11/2017.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif médical de classe I, déclaration CE de conformité par le fabricant.

03.2. DESCRIPTION

AEQUASYAL est conditionnée en flacon multidoses en aluminium, contenant 40ml de solution. Le flacon est muni d'une pompe doseuse (sans gaz propulseur) délivrant 0,1 ml de solution.

Le pH est compris entre 6,5 et 7,0.

La composition de la solution est la suivante :

- triesters de glycérols oxydés (TGO)	94,4%
- dioxyde de silicium	1,5%
- agents d'arôme alimentaire	4%
- aspartame	0,1%

Le spray buccal T.G.O s'applique par pulvérisation endobuccale sur la face interne de chaque joue, 3 à 4 fois par jour. Après chaque pulvérisation, le patient répartit le produit sur les zones enflammées.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les triesters de glycérol oxydés forment un film lipidique qui protège et lubrifie la muqueuse buccale.

03.4. ACTE ET/OU PRESTATION ASSOCIEE

Sans objet.

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 28/09/2005¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant du spray buccal T.G.O (ancienne dénomination commerciale d'AEQUASYAL), avec une ASA de niveau IV par rapport aux substituts salivaires, sur la base de trois études contrôlées, randomisées comparant le spray buccal T.G.O à un substitut salivaire (SALIVEZE).

https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/hOUrelihkdsUDx_912QMUPiR_kLOeqYv_OnSiGFBhAg=/JOE_TEXTE [consulté le 09/11/2020]

Ces études avaient été réalisées sur 3 populations ayant une xérostomie objectivée par un test clinique et une durée de suivi de 14 jours :

- patients ayant une xérostomie post-radiothérapie (n=59);
- patients ayant une xérostomie due à un traitement par psychotropes (n=74)⁷ ;
- patients âgés institutionnalisés ayant une xérostomie d'étiologie non déterminée (n=41)⁸.

Dans son avis du 21/12/2010³ (1^{ère} demande de renouvellement), la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant et une ASR de niveau IV par rapport aux substituts salivaires. Aucune nouvelle donnée n'avait été fournie.

Dans son avis du 09/02/2016⁵ (2^{ème} demande de renouvellement), la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant et une ASR de niveau IV par rapport aux substituts salivaires sur la base des éléments suivants :

- 1 méta-analyse publiée en 2011 (Revue Cochrane) qui évaluait l'efficacité des traitements topiques de la sécheresse buccale à partir de 36 études contrôlées randomisées ayant inclus au total 1597 patients. Le critère d'évaluation principal analysé était la variation d'un score permettant de mesurer l'évolution des symptômes par rapport à un score de départ. Les résultats publiés portant sur AEQUASYAL ont fait l'objet d'une analyse en sous-groupe;
- une étude publiée en 2015 de non infériorité, multicentrique, randomisée, en cross-over et en ouvert qui comparait l'efficacité, la tolérance et l'acceptabilité d'un substitut salivaire (NOVASIAL), d'un spray humidifiant (BIOTENE) et d'AEQUASYAL dans le traitement de la xérostomie. Le critère de jugement principal portait sur l'amélioration du score de sécheresse buccale évalué par les patients sur la base d'une échelle visuelle analogique (EVA), mesuré à J0 et à J14. Au total, 210 patients ont été inclus.

Pour rappel dans cet avis, il était mentionné que « *les nouvelles données disponibles augmentent le niveau d'incertitude sur la taille de l'effet avec AEQUASYAL. La Commission attend de nouvelles données permettant de confirmer la pertinence clinique de l'effet de ce dispositif et de le distinguer des autres produits locaux à visée symptomatique* ».

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les études suivantes ont été fournies par le demandeur :

- une étude bicentrique (Norvège), randomisée, en cross over et en simple aveugle (Kvalheim *et al.*, 2019) ;
- une enquête en vie réelle réalisée en 2016 aux USA auprès de 38 dentistes et d'un orthodontiste à l'aide d'un questionnaire en ligne chez des patients traités pendant 3 jours par AQUORAL (nom américain de AEQUASYAL). Les résultats de cette enquête ont été fournis sous la forme d'un diaporama.

Compte tenu de l'absence de protocole et de rapport d'étude clinique ou de publication, et de l'objectif de cette enquête qui ne permettait pas d'évaluer l'efficacité ni la sécurité de AEQUASYAL, cette enquête n'a pas été retenue.

➤ Etude Kvalheim⁹

Cette étude prospective, bicentrique (2 unités de soins palliatifs à Bergen en Norvège), randomisée, en cross-over et en simple aveugle (patient) visait à comparer l'efficacité de 3 solutions buccales dans le traitement de la xérostomie sur 30 patients en soins palliatifs :

- une solution aqueuse à base de glycérol à 17% (GLYCEROL),
- une solution de triester de glycérol oxydés (AEQUASYAL),
- une solution d'oxyde de polyéthylène et de méthylcellulose (SALIENT).

⁷ Mouly S.J., Tillet Y., Coudert AC et al. Efficacy of a new oral lubricant solution in the management of psychotropic drug-induced xerostomia : a randomized controlled trial. J. Clin. Psychopharmacol. 2007 ; 27 (5) : 437-43

⁸ Mouly S., Salom M., Tillet Y. et al. Management of xerostomia in older patients : a randomised controlled trial evaluating the efficacy of a new oral lubricant solution. Drugs Aging 2007 ; 24 (11) : 957-65

⁹ Kvalheim SF, Marthinussen MC, Haugen DF, Berg E, Strand GV, Lie SA. Randomized controlled trial of the effectiveness of three different oral moisturizers in palliative care patients. Eur J Oral Sci, 2019;127:523-530. doi: 10.1111.

Chaque patient devait appliquer un des 3 traitements 1 fois par jour, en alternance avec les 2 autres traitements sur 3 jours au total et selon 6 séquences randomisées, avec une période sans traitement d'une nuit entre chaque (wash-out).

Les patients inclus, institutionnalisés en unité de soins palliatifs, avaient une xérostomie (sensation subjective de bouche sèche) d'étiologie non précisée. Les patients précédemment traités par chimiothérapie et /ou radiothérapie de la tête et du cou ne pouvaient être inclus.

Le critère de jugement principal était l'évaluation subjective de la xérostomie¹⁰, de l'inconfort/douleur¹¹ et des difficultés d'élocution¹² avant, immédiatement et 2 heures après l'administration de chacun des produits, mesurés à l'aide d'une échelle de Likert en 5 points. Ces évaluations étaient réalisées par le patient à partir d'un court questionnaire sur une durée de 3 jours.

Trente patients par produit avaient été définis pour montrer une diminution de 40% entre deux des produits. Cependant, cette diminution attendue n'était pas justifiée. Il n'était pas non plus précisé à quel délai cette diminution était attendue (immédiatement ou 2 heures après application). A noter que ce calcul est en contradiction avec l'hypothèse annoncé dans l'introduction de la publication qui était qu'il n'y avait aucune différence d'efficacité attendue entre les produits.

Résultats

Au total sur les 34 patients sélectionnés, 30 patients ont été randomisés et analysés dans chacun des groupes dont 17 femmes (57%), (moyenne d'âge 68 ans) et 13 hommes (43%), (moyenne d'âge 69 ans). 93 % (28/30) étaient institutionnalisés en soin palliatif en raison d'un cancer (environ 43% d'origine digestive) et parmi les nombreux traitements rapportés, les principaux étaient les analgésiques (non opioïde n=21 et opioïdes n=23) et les benzodiazépines (n=20).

A noter, qu'à l'inclusion, les valeurs de sécheresse buccale subjective, d'inconfort/douleur et de difficultés d'élocution ne sont pas renseignées.

– Critères de jugement principal

Les résultats des critères de jugement principaux sont rapportés dans le tableau ci-dessous

Critères (Analyse en ITT)	Traitement à l'étude			
		AEQUASYAL OR (IC_{95%})	GLYCEROL OR (IC_{95%})	SALIENT OR (IC_{95%})
Xérostomie subjective	Immédiatement après application	13,10 ^B (6,15-27,90)	38,59 ^A (18,73-79,48)	16,95 (7,19-39,97)
	2h après application	8,79 ^B (4,70-16,46)	0,93 ^{AC} (0,57-1,51)	9,76 ^B (4,68-20,36)
Inconfort/ Douleur	Immédiatement après application	3,35 ^B (1,85-6,06)	8,39 ^A (4,12-17,08)	4,70 (2,63-8,39)
	2h après application	5,69 ^B (3,20-10,12)	1,89 ^{ac} (1,00-3,45)	5,61 ^b (3,15-10,02)
Difficulté d'élocution	Immédiatement après application	4,89 (2,74-8,73)	6,07 (3,66-10,07)	5,45 (2,53-11,72)
	2h après application	4,86 ^B (2,51-9,40)	1,18 ^{AC} (0,73-1,89)	5,01 ^B (2,66-9,42)

Les résultats représentent les OR pour un changement de 1 niveau sur l'échelle de Likert au cours du temps pour les 3 produits. L'OR est interprété comme une différence de risque (comme par exemple entre deux produit).

Les différences statistiquement significatives entre les produits immédiatement après l'application et 2h après application sont marquées par des lettres : **A** : p<0,01 ; **a** : p<0,05 ; **B** : p<0,01 ; **b** : p<0,05 ; **C** : p<0,01 ; **c** : p<0,05.

¹⁰ xérostomie : aucune sécheresse, sécheresse minimale, assez sec, presque complètement sec, complètement sec.

¹¹ Inconfort/douleur : aucune douleur/inconfort, douleur/inconfort minimum, quelque douleur/inconfort, beaucoup de douleur/inconfort, douleur/inconfort très importante

¹² difficulté d'élocution : aucune difficulté, difficulté minimale, quelque difficulté, beaucoup de difficulté, difficulté très importante

- Critères de jugement secondaires

Concernant l'évaluation du goût, 77% des patients (23/30) n'appréciaient pas le goût de AEQUASYAL, décrit par 37% des patients (11/30) comme bizarre, fort, huileux, rance, écœurant ou dégoûtant. Au total, 63% (19/30) des patients ont préféré le GLYCEROL.

Commentaires :

Cette étude présente les limites suivantes :

- analyses multiples des critères de jugement sans prise en compte de l'inflation du risque alpha;
- durée de suivi courte du critère d'évaluation (2h) et des patients (3 jours);
- comparaisons entre les produits analysés non clairement mentionnées ;
- discordance sur l'hypothèse testée;
- caractère imprévisible de la randomisation non garanti (même personne ayant généré la liste et effectuant l'attribution des traitements) ;
- valeurs de baseline de xérostomie subjective, d'inconfort/douleur et de difficulté d'élocution non rapportées;
- mesure de l'intensité de la xérostomie non standardisée basée uniquement sur des évaluations subjectives;
- étiologie post radiothérapique de l'indication revendiquée ne correspond pas à la population incluse dans l'étude (patients avec une radiothérapie et/ou chimiothérapie de la tête et du cou non inclus). La population étudiée (patient institutionnalisé en unité de soins palliatifs avec une xérostomie, c'est-à-dire avec une sensation subjective de sécheresse buccale) n'inclue pas les patients post-radiothérapie faisant l'objet de l'indication revendiquée.

Ainsi, la méthodologie de l'étude ne permet pas de garantir la comparaison de l'efficacité de AEQUASYAL, GLYCEROL et SALIENT.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Aucun événement indésirable n'a été rapporté dans l'étude Kvalheim *et al.* 2019⁹.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Entre 2015 et septembre 2020, dans le monde, au total 3 événements indésirables ont été rapportés dont 2 en France. Ces 3 événements étaient une brûlure, un asthme et une réaction avec gonflement de la langue, cloques, douleurs et difficultés respiratoires (événement résolu).

Au total, par rapport à la précédente évaluation, une étude bicentrique évaluant 3 solutions buccales, AEQUASYAL, GLYCEROL et SALIENT a été fournie par le demandeur. En raison de ses limites méthodologiques, cette étude ne permet pas de conclure sur l'efficacité de AEQUASYAL par rapport à GLYCEROL et SALIENT. De plus, AEQUASYAL est comparé à des topiques à visée symptomatique (produits à visée protectrice ou lubrifiante) plutôt qu'à des substituts salivaires.

Ainsi, ces nouvelles données ne permettent pas de répondre aux attentes de la commission formulées dans son avis de 2016^{Erreur ! Signet non défini.}.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de la sécheresse buccale induite par l'hyposialie ou l'asialie repose sur :

- le traitement de toute affection sous-jacente ;
- la suppression ou le remplacement d'un médicament sialoprive, chaque fois que cela est possible ;
- le maintien de l'humidité de la bouche : par des moyens adjuvants divers (eau en boisson, eau brumisée, eau en glaçons, eau gélifiée, mastication de gomme à mâcher, application de compresses humides sur les lèvres, etc.) ;

- des règles hygiéno-diététiques : l'hygiène dentaire doit être rigoureuse (pâtes dentifrices fluorées, bains de bouche bicarbonatés, etc.) ;
- le soulagement symptomatique :
 - par des sialagogues (en cas d'activité résiduelle des glandes salivaires) : pilocarpine (SALAGEN), anétholtrithione (SULFARLEM) ;
 - par des topiques à visée symptomatique (en cas d'absence totale d'activité des glandes salivaires) tels que :
 - des substituts salivaires : solutions à base d'électrolytes (ARTISIAL),
 - des lubrifiants ou protecteurs buccaux : dispositifs médicaux (AEQUASYAL).

AEQUASYAL est un traitement symptomatique d'action locale qui vise à diminuer la sensation de sécheresse buccale. AEQUASYAL constitue une alternative à l'utilisation à un autre topique à visée symptomatique.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission estime que AEQUASYAL a un intérêt dans le traitement symptomatique chez l'adulte des hyposalies ou asialies iatrogènes, qu'elles soient d'origine médicamenteuse ou post-radiothérapique.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La sensation de sécheresse buccale due à l'hyposalie ou à l'asalie (xérostomie) engendre des douleurs par érosion labiale et linguale, une dysgueusie, des troubles de la mastication et de la déglutition, des troubles de l'élocution. Elle favorise la survenue de caries dentaires, le déchaussement dentaire et le développement de candidose buccale.

L'hyposalie ou l'asalie peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les causes de la sécheresse buccale sont nombreuses.

Le caractère pathologique de la sécheresse buccale est lié à sa persistance dans le temps. Une xérostomie prolongée est le plus souvent liée à la prise de médicaments (étiologie la plus fréquente), à une maladie systémique (la plus fréquente étant le syndrome de Gougerot-Sjögren), ou encore à une radiothérapie de la tête et du cou. La destruction du parenchyme salivaire conduisant à une hyposalie ou à l'asalie peut être irréversible.

La sécheresse buccale est dans la majorité des cas due à la prise de médicaments (62% des causes de sécheresse salivaire chez les plus de 65 ans¹³). Plus de 400 spécialités pharmaceutiques ont été reconnues responsables de sécheresse buccale, parmi lesquelles de nombreux anti-psychotiques.

Concernant les affections en rapport avec la santé mentale, selon le rapport charges et produits de 2015 de la caisse d'assurance maladie¹⁴, le nombre de patients souffrant de troubles

¹³ Schein OD et al. Arch Intern Med 1999 ; 15 9 : 1369-1363

¹⁴ Rapport au ministre chargé de la sécurité sociale et au parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'Assurance Maladie au titre de 2015 (loi 13/08/2014). <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/rapports-charge-produits-de-l-assurance-maladie/rapports-charge-produits-pour-2013-a-2017/rapport-charge-et-produits-pour-l-annee-2015.php>

psychotiques en France, en 2012, est de 355 000 (identifiés à partir d'un code diagnostic d'affection de longue durée). De plus, ce rapport estime que 5,6 millions de patients consomment régulièrement des psychotropes hors pathologie psychiatrique (identifiés sans qu'un code diagnostic de pathologie ait été identifié dans le Sniiram). Ces patients sont susceptibles de développer une hyposialie ou une asialie.

La radiothérapie de la face et du cou est également fréquemment responsable d'hyposialie ou d'asialie. Les registres du cancer en France permettent d'estimer l'incidence des cas de cancers des lèvres, de la bouche et du pharynx en France en 2018, à 13692¹⁵. 30 à 40% de ces patients, soit entre 4100 et 5480 patients, sont traités par radiothérapie (ou radiochimiothérapie) chaque année en France. Ces patients sont susceptibles de développer une hyposialie ou une asialie.

04.2.3. IMPACT

AEQUASYAL présente un intérêt en santé publique, compte tenu de la fréquence de l'hyposialie ou de l'asialie et de la gravité de ses étiologies. AEQUASYAL fait partie de l'arsenal thérapeutique local de la sécheresse buccale, liée le plus souvent à une thérapeutique lourde. Ces traitements locaux de l'hyposialie ou de l'asialie, dépourvus d'effets indésirables, peuvent contribuer à favoriser l'observance des patients dans le cadre de pathologies chroniques lourdes.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

AEQUASYAL présente un intérêt pour la santé publique compte tenu de son effet sur l'hyposialie ou de l'asialie qui sont des pathologies graves et fréquente.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service rendu de AEQUASYAL est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission retient l'indication suivante : traitement symptomatique chez l'adulte des hyposialies ou asialies iatrogènes, qu'elles soient d'origine médicamenteuse ou post-radiothérapique.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux modalités d'utilisation et de prescription proposées par le fabricant.

¹⁵ Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 (étude à partir des registres de cancer du réseau Francim). Vol 1 – tumeurs solides.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Dans le traitement symptomatique d'action locale qui vise à diminuer la sensation de sécheresse buccale, AEQUASYAL constitue une alternative à l'utilisation d'un autre topique à visée symptomatique.

Le comparateur retenu est donc les topiques à visée symptomatique.

06.2. NIVEAU D'ASR

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison de AEQUASYAL avec les autres topiques à visée symptomatique.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR de niveau V) d'AEQUASYAL par rapport aux topiques à visée symptomatique.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription de AEQUASYAL. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et des prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

En raison des limites des données épidémiologiques, la population cible est difficile à estimer.

A titre informatif selon le rapport charge et produits de 2015^{Erreur ! Signet non défini.}, le nombre de patients susceptibles de recevoir un traitement psychotrope était en 2012 dans sa fourchette haute de 5,6 millions. A noter que ce chiffre ne peut être affiné car on ne connaît pas les patients ayant pris un traitement psychotrope susceptible d'engendrer des sécheresses buccales.

Concernant les patients traités par une radiothérapie de la face et du cou, les registres du cancer permettent d'estimer l'incidence des cas de cancers des lèvres, de la bouche et du pharynx en France en 2018, à 13 692¹⁵. 30 à 40% de ces patients, soit entre 4100 et 5480 patients, sont traités par radiothérapie (ou radiochimiothérapie) chaque année en France.

Par ailleurs, une estimation de la population rejointe a été réalisée après une analyse de consommation de soins remboursés par l'Assurance Maladie (Datamart de Consommation inter-régimes simplifié du SNDS) concernant la prescription de AEQUASYAL inscrit sur la LPPR. Au total, le nombre de patients ayant bénéficié d'un remboursement dans l'année (au

moins un spray) pour AEQUASYAL inscrit sur la LPPR dans les indications admises ou non au remboursement s'élève à 44 051 en 2019.

La population cible susceptible d'être traitée par AEQUASYAL dans l'indication retenue est difficile à estimer en raison des limites des données épidémiologiques. La population rejointe de AEQUASYAL serait de l'ordre de 44 000 patients par an.

ANNEXE I Données cliniques

Etude	Randomized controlled trial of the effectiveness of three different oral moisturizers in palliative care patients Kvalheim SF, Marthinussen MC, Haugen DF, Berg E, Strand GV, Lie SA. Eur J Oral Sci; 2019;127:523-530. doi: 10.1111.
Type de l'étude	Prospective, multicentrique (2 unités de soins palliatifs en Norvège), randomisée, en cross-over, en simple aveugle Sponsor : Institut dentaire clinique, Faculté de médecine, Université de Bergen, Norvège
Date et durée de l'étude	1 ^{er} Mars 2018 - 30 novembre 2018
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité de trois solutions buccales hydratantes : - une solution aqueuse à base de glycérol à 17% (GLYCEROL) - une solution de Triesters de Glycérols Oxydés, TGO (AEQUASYAL) - une solution d'oxyde de polyéthylène et contenant un épaississant à base de méthylcellulose (SALIENT)
METHODE	
Critères d'inclusion	Critères d'inclusion ▪ xérostomie (sensation subjective de sécheresse buccale) ▪ patient en unité de soins palliatifs institutionnalisés ▪ patient avec un traitement curatif pour une maladie existante résolue ou terminée ▪ patient avec un statut de performance OMS ≥ III (correspondant à un score de Karnofsky de 30%-40% (c'est-à-dire, patient seulement capable de prendre soin de lui-même de façon limitée, confiné au lit ou au fauteuil pendant plus de 50% quand réveillé) ▪ capable de donner des réponses à un questionnaire limité ▪ devant rester dans le centre de soin au minimum 3 jours Critères de non-inclusion ▪ patient déjà été traité par chimiothérapie et / ou radiothérapie de la tête et du cou
Cadre et lieu de l'étude	2 unités de soins palliatifs à Bergen en Norvège : Hôpital Haraldsplass Deaconess et le Red Cross Bergen Nursing Home.
Produits étudiés	Les trois produits comparés dans cette étude étaient : - GLYCEROL ou solution aqueuse à 17% de glycérol (de Sanivo Pharma, Oslo, Norvège; lot n ° 17A121), non marqué CE. - AEQUASYAL ou solution de triesters de glycérols oxydés (TGO) (de Eisai SAS, Paris, France; lot n ° CH130). Produit marqué CE, classe I. Commercialisé sous le nom de AEQUASYAL en Europe et AQUORAL aux USA (non commercialisé en Scandinavie) - SALIENT ou solution composée principalement d'oxyde de polyéthylène et d'hydroxypropyl de méthylcellulose (de Salient Pharma, Klampenborg, Danemark; lot n ° 715990). Nouveau dispositif médical marqué CE, classe I A, commercialisé depuis 2019. <u>Administration</u> Avant chaque application, lubrification des lèvres avec de la vaseline et nettoyage de la muqueuse buccale avec une solution saline à 0,3%. GLYCEROL : appliqué à l'aide d'une gaze AEQUASYAL : pulvérisé sur les muqueuses SALIENT : administré à l'aide d'une cuillère Chaque produit était administré, <u>une fois par jour</u>, au même moment de la journée pour éviter le risque des variations diurnes influencent les évaluations. L'administration était réalisée, en général, après les soins de routine du matin et le petit déjeuner. Par patient, prise d'un des 3 traitements 1 fois par jour, en alternance avec les 2 autres traitements sur 3 jours au total et selon 6 séquences randomisées, avec une période sans traitement d'une nuit entre chaque (wash-out). <u>Aveugle</u> Les produits étaient présentés dans des boîtes neutres sans étiquettes garantissant que le patient était à l'aveugle de leur contenu. Le dentiste en charge de l'intervention ne pouvait pas être à l'aveugle en raison des méthodes d'application différentes pour les 3 produits.

Critère de jugement principal	Evaluation de la xérostomie subjective, de l'inconfort et de la douleur et des difficultés d'élocution à partir d'un court questionnaire auquel répondait le patient (sans aucune autre information sur les autres questions) avant, immédiatement et 2 heures après l'application de chacun des produits. Chacun de ces 3 items était évalué à l'aide d'une échelle de Likert ordinale en 5 points tels que : <u>xérostomie</u> : aucune sécheresse, sécheresse minimale, assez sec, presque complètement sec, complètement sec. <u>inconfort et de douleur</u> : aucune douleur/inconfort, douleur/inconfort minimum, quelque douleur/inconfort, beaucoup de douleur/inconfort, douleur/inconfort très importante. <u>difficultés d'élocution</u> : aucune difficulté, difficulté minimale, quelque difficulté, beaucoup de difficulté, difficulté très importante.
Critères de jugement secondaires	▪ Evaluation du goût et de la méthode d'application des produits Mesurés par le patient avant l'application, immédiatement après l'application et 2 h après l'application de chaque produit à l'aide d'une échelle ordinale à 3 points (agréable, neutre, désagréable). A la fin de la procédure ▪ Evaluation de la préférence des patients pour les produits mesuré sur une échelle nominale à 4 points. ▪ Evaluation libre des produits et les procédures par le patient
Taille de l'échantillon	Les hypothèses de calcul étaient les suivantes : - Répondre à la question : est-ce que l'un des trois produits améliore la xérostomie, réduit la douleur, l'inconfort et améliore les capacités d'élocution ? - Différence attendue entre 2 des produits est de 40% : <i>Concernant cette différence, il n'est pas précisé à quel délai cette diminution était attendue (immédiatement ou 2 heures après application).</i> <i>Cette différence n'est pas non plus justifiée car il est précisé que comme aucune étude similaire avec des effets cliniquement pertinent n'a été trouvée par les auteurs, 40% de différence entre 2 produits a été considéré comme pertinent.</i> <i>Il est aussi noté dans l'introduction de la publication que « l'hypothèse est qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité entre GLYCEROL, AEQUASYAL et SALIENT ».</i> Ainsi, 30 patients sont nécessaires par produit pour montrer cette différence attendue sur la base de tests Chi² avec des critères d'évaluation dichotomiques. La puissance souhaitée n'est pas renseignée. Il est précisé que ces calculs n'ont pas pris en compte l'utilisation de l'échelle de Likert ordinale complète dans les analyses ni le fait que tous les patients recevaient tous les produits selon un design en cross-over.
Méthode d'analyse des résultats	▪ Variables catégorielles exprimées par des pourcentages et des fréquences. ▪ Odd ratio (OR) utilisé pour évaluer les changements par rapport aux valeurs initiales pour chaque produit et les différences entre les produits immédiatement et 2 heures après application de chacun des produits. L'OR doit être interprété comme une différence de risque (c'est à dire entre 2 produits) pour une amélioration sur un seul niveau de l'échelle de Likert. ▪ Méthode de régression logistiques ordinale marginale (pour les échelles à 3 et 5 points) avec des estimations de variance robuste a été appliquée, en ajustant les valeurs du p nominal pour les corrélations entre les 9 observations répétées pour chaque individu afin de rechercher une différence sur les échelles de Likert entre les 3 produits de soins oraux analysés. ▪ Test pour étudier les éventuels effets « carry over » : analyse appliquée sur les différences entre les produits avant, et le jour d'après. ▪ Test Chi² : pour vérifier si la distribution du produit préféré était uniforme pour les 3 produits. ▪ Analyse statistique réalisée avec le logiciel STATA (version 15 ; StataCorp, College Station, TX, USA). ▪ Valeur de p<0,05 considérée comme significative.
Méthode de randomisation	Une randomisation par bloc a été appliquée aux 6 séquences d'administration pendant laquelle le patient reçoit les différents produits. Les séquences d'intervention ont été générées par le chef de projet (GVS) et cette personne réalisait l'attribution des traitements aux participants.
RESULTATS	

Nombre de sujets analysés	▪ <u>Sélection</u> : 34 patients (exclusion de 4 patients : 1 pour des critères d'inclusion, 2 car trop faibles pour participer et 1 car peur des effets indésirables) ▪ <u>Randomisation</u> : 30 patients ▪ <u>Analyse</u> : 30 patients				
Durée du suivi	3 jours (1 application de traitement /jour) avec entre chaque produit une nuit de wash-out				
Caractéristiques des patients	Genre (femme / homme)		17 (57%) / 13 (43%)		
	Age				
	Femme ; moyenne (intervalle)		68 (51-81)		
	Homme ; moyenne (intervalle)		69 (37-88)		
	Pathologie en cours, diagnostique principal				
	- Maladie pulmonaire chronique obstructive		2		
	- Cancer localement avancé ou métastatique		28 (93%)		
	• Gastrointestinal		12		
	• Pancréatique		5		
	• Poumon		3		
	• Gynécologique		4		
	• Autre (prostate, sarcome d'ewing, myélome multiple, mélanome)		4		
	Pathologies supplémentaires				
	- Diabète mellitus		3		
	- Maladie pulmonaire chronique obstructive		3		
	- Rejet de greffe de poumon		1		
	- Syringomyélie		1		
	- Insuffisance rénale		1		
	Traitement				
	- Analgésique non opioïde		21		
	- Analgésique opioïde		23		
	- Corticostéroïde		6		
	- Benzodiazépine		20		
- Anti émétique		11			
- Laxatif		15			
- Anti diabétique		3			
- Anti dépresseur		7			
- Antihypertenseur, diurétique		7			
- Inhibiteur de la pompe à protons		14			
- Antibiotique, antifongique, antiviral		11			
- Anti coagulant		9			
- Agent anti sécrétoire		5			
Injection parentérale					
- Nutrition IV		4			
- Conducteur de seringue pour traitement sous cutané		15			
Statut de performance OMS					
- III		12 (40%)			
- IV		18 (60%)			
Valeurs en n ; (%)					
A noter : valeurs initiales de xérostomie subjective, l'inconfort/douleur et l'élocution mesuré sur l'échelle de Likert à 5 points ne sont pas rapportées.					
Critère principal	▪ Evaluation subjective de la xérostomie, de l'inconfort/douleur et de la difficulté d'élocution				
	Critères (Analyse en ITT)	Traitement à l'étude			
			AEQUASYAL OR (IC_{95%})	GLYCEROL OR (IC_{95%})	SALIENT OR (IC_{95%})
	Xérostomie	Immédiatement	13,10 ^B	38,59 ^A	16,95
		après application	(6,15-27,90)	(18,73-79,48)	(7,19-39,97)
		2h après application	8,79 ^B	0,93 ^{AC}	9,76 ^B
			(4,70-16,46)	(0,57-1,51)	(4,68-20,36)
	Inconfort/ Douleur	Immédiatement	3,35 ^B	8,39 ^A	4,70
		après application	(1,85-6,06)	(4,12-17,08)	(2,63-8,39)
		2h après application	5,69 ^b	1,89 ^{ac}	5,61 ^b
			(3,20-10,12)	(1,00-3,45)	(3,15-10,02)
	Difficultés d'élocution	Immédiatement	4,89	6,07	5,45
		après application	(2,74-8,73)	(3,66-10,07)	(2,53-11,72)

		2h après application	4,86 ^B (2,51-9,40)	1,18 ^{AC} (0,73-1,89)	5,01 ^B (2,66-9,42)																																																			
	Les résultats représentent les OR pour un changement de 1 niveau sur l'échelle de Likert au cours du temps pour les 3 produits. L'OR est interprété comme une différence de risque (comme par exemple entre deux produit). Les différences statistiquement significatives entre les produits immédiatement après l'application et 2h après application sont marquées par des lettres : A : p<0,01 ; a : p<0,05 ; B : p<0,01 ; b : p<0,05 ; C : p<0,01 ; c : p<0,05.																																																							
Critères secondaires	▪ Evaluation de la méthode d'application et du goût Concernant la méthode d'application : 73% des patients ont rapportés que la méthode d'application du GLYCEOL était agréable. Peu de patient ont rapporté cela pour SALIENT. AEQUASYAL avait une position intermédiaire entre GYCLEROL et SALIENT. Concernant le goût : 77% (23/30) des patients ont rapporté qu'ils n'aimaient pas AEQUASYAL. Pour les autres produits, la plupart des patients ayant répondu ont rapporté un goût neutre. <table><tr><th colspan="7">Différence de risques entre 2 produits pour un changement de un niveau sur l'échelle de Likert</th></tr><tr><th></th><th>AEQUASYAL OR (IC_{95%})</th><th>p</th><th>GLYCEROL OR (IC_{95%})</th><th>p</th><th>SALIENT OR (IC_{95%})</th><th>p</th></tr><tr><td>Méthode d'application</td><td>1^C</td><td><0,001*</td><td>2,52 (0,75-8,47)^C</td><td>0,135</td><td>0,13 (0,04-0,48)^{AB}</td><td>0,002</td></tr><tr><td>Préférence du goût</td><td>1^{BC}</td><td><0,001*</td><td>125,56 (13,39-1 177,12)^{AC}</td><td><0,001</td><td>15,04 (4,4-51,34)^{AB}</td><td><0,001</td></tr></table> Les différences entre produits sont marquées en utilisant des exposants. Comparé avec les produits : A :p<0,01 ; B :p<0,01 ; C : p<0,01 * : test d'homogénéité A la fin de la procédure ▪ Evaluation de la préférence des patients pour les produits <table><tr><th></th><th>AEQUASYAL</th><th>GLYCEROL*</th><th>SALIENT</th></tr><tr><td>Préférence</td><td>(3/30) 10%</td><td>(19/30) 63%</td><td>(6/30) 20%</td></tr></table> *p<0,001 2 patients ont préféré n'utiliser aucun de ces produits Aucune association trouvée entre le produit préféré et le jour où le produit préféré était appliqué (p = 0,48). ▪ Evaluation libre par le patient sur le traitement reçu <table><tr><th>Groupe</th><th colspan="2">Résultat des évaluations libres</th></tr><tr><td>SALIENT</td><td>60% (18/30)</td><td>Décrit comme avec une consistance gluante et collante</td></tr><tr><td>SALIENT</td><td>13% (4/30)</td><td>Non satisfait par l'utilisation d'une petite cuillère pour sa dispensation</td></tr><tr><td>AEQUASYAL</td><td>37% (11/30)</td><td>Décrit comme avec un goût étrange, fort, huileux, rance, écoeurant ou dégoûtant</td></tr><tr><td>Autres</td><td>13% (4/30)</td><td>Le facteur le plus important pour le bien être est l'utilisation de soins buccaux tels que le brossage des dents et le nettoyage de la muqueuse.</td></tr></table>					Différence de risques entre 2 produits pour un changement de un niveau sur l'échelle de Likert								AEQUASYAL OR (IC _{95%})	p	GLYCEROL OR (IC _{95%})	p	SALIENT OR (IC _{95%})	p	Méthode d'application	1 ^C	<0,001*	2,52 (0,75-8,47) ^C	0,135	0,13 (0,04-0,48) ^{AB}	0,002	Préférence du goût	1 ^{BC}	<0,001*	125,56 (13,39-1 177,12) ^{AC}	<0,001	15,04 (4,4-51,34) ^{AB}	<0,001		AEQUASYAL	GLYCEROL*	SALIENT	Préférence	(3/30) 10%	(19/30) 63%	(6/30) 20%	Groupe	Résultat des évaluations libres		SALIENT	60% (18/30)	Décrit comme avec une consistance gluante et collante	SALIENT	13% (4/30)	Non satisfait par l'utilisation d'une petite cuillère pour sa dispensation	AEQUASYAL	37% (11/30)	Décrit comme avec un goût étrange, fort, huileux, rance, écoeurant ou dégoûtant	Autres	13% (4/30)	Le facteur le plus important pour le bien être est l'utilisation de soins buccaux tels que le brossage des dents et le nettoyage de la muqueuse.
Différence de risques entre 2 produits pour un changement de un niveau sur l'échelle de Likert																																																								
	AEQUASYAL OR (IC _{95%})	p	GLYCEROL OR (IC _{95%})	p	SALIENT OR (IC _{95%})	p																																																		
Méthode d'application	1 ^C	<0,001*	2,52 (0,75-8,47) ^C	0,135	0,13 (0,04-0,48) ^{AB}	0,002																																																		
Préférence du goût	1 ^{BC}	<0,001*	125,56 (13,39-1 177,12) ^{AC}	<0,001	15,04 (4,4-51,34) ^{AB}	<0,001																																																		
	AEQUASYAL	GLYCEROL*	SALIENT																																																					
Préférence	(3/30) 10%	(19/30) 63%	(6/30) 20%																																																					
Groupe	Résultat des évaluations libres																																																							
SALIENT	60% (18/30)	Décrit comme avec une consistance gluante et collante																																																						
SALIENT	13% (4/30)	Non satisfait par l'utilisation d'une petite cuillère pour sa dispensation																																																						
AEQUASYAL	37% (11/30)	Décrit comme avec un goût étrange, fort, huileux, rance, écoeurant ou dégoûtant																																																						
Autres	13% (4/30)	Le facteur le plus important pour le bien être est l'utilisation de soins buccaux tels que le brossage des dents et le nettoyage de la muqueuse.																																																						
Evénements indésirables	Aucun effet indésirable n'est rapporté																																																							