

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**AVIS****3 octobre 2018***Date d'examen par la Commission : 19 septembre 2018****Bromure de glycopyrronium*****SIALANAR 320 mcg/ml, solution buvable****Boîte de 1 flacon de 250 ml + 1 seringue orale + 1 adaptateur (CIP : 34009 301 460 1 9)**

Laboratoire ALLOGA

Code ATC	A03AB02 (anticholinergique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement symptomatique de la sialorrhée sévère (salivation pathologique chronique) chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents atteints de troubles neurologiques chroniques. »

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée
dans un périmètre restreint***

SMR	Modéré, en deuxième intention après échec de la rééducation.
ASMR	Compte tenu de : - des limites méthodologiques identifiées dans les études versus placebo, - de la difficulté de transposer les données obtenues à la pratique, - des incertitudes sur la tolérance avec des données limitées à court terme et sans donnée à long terme, - l'absence de démonstration d'amélioration de la qualité de vie, - mais du besoin médical en l'absence de médicaments disposant d'une AMM dans cette indication, en particulier en cas d'échec de la rééducation, la Commission de la transparence considère que SIALANAR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la sialorrhée sévère de l'enfant à partir de 3 ans et l'adolescent.
ISP	SIALANAR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	La place de SIALANAR se situe en deuxième intention après échec d'une rééducation adéquate et suffisamment longue dans le traitement de la sialorrhée sévère de l'enfant à partir de 3 ans et l'adolescent. Les données à long terme étant limitées, la durée d'utilisation doit être courte et intermittente. SIALANAR ne doit pas être administré à des enfants atteints de sialorrhée légère à modérée.
Population cible	Entre 1 500 et 2 000 patients.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 15/09/2016 (centralisée) Pediatric-use marketing authorization (PUMA) Cette spécialité fait l'objet d'un PGR qui inclut la mise à disposition des professionnels de santé de matériel éducatif approprié pour le bon usage (information sur l'administration, le RCP, la prise en charge des réactions anticholinergiques) associé à une demande d'étude de l'utilité de ce matériel (cf. paragraphe 8.3.1).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en neurologie.	
Classification ATC	A A03 A03A A03AB A03AB02	Appareil digestif et métabolisme Problèmes fonctionnels gastro-intestinaux Problèmes fonctionnels gastro-intestinaux Anticholinergiques de synthèse, ammonium quaternaire Glycopyrronium bromure

02 CONTEXTE

Il s'agit de la 1^{ère} demande d'inscription d'une spécialité à base de bromure de glycopyrronium (SIALANAR) en solution buvable pour usage pédiatrique destinée au traitement symptomatique de la sialorrhée **sévère** chez les enfants de 3 ans et plus et chez les adolescents atteints de troubles neurologiques chroniques.

Le glycopyrronium est un ammonium quaternaire antimuscarinique possédant des effets périphériques similaires à ceux de l'atropine. Il inhibe de façon compétitive les récepteurs muscariniques cholinergiques situés dans les glandes salivaires et d'autres tissus périphériques, réduisant ainsi indirectement la fréquence de la salivation.

L'AMM a été obtenue par procédure centralisée dans le cadre d'une « PUMA- Pediatric-use marketing authorization » qui permet d'obtenir une AMM en vue d'un usage pédiatrique exclusif pour d'anciens médicaments non protégés par un brevet, afin de répondre à des besoins pédiatriques¹. Cette procédure a permis d'utiliser les données bibliographiques de la littérature scientifique portant sur d'autres spécialités commercialisées aux USA contenant le même principe actif dont la spécialité CUPVOSA (1 mg/5 ml, solution buvable) approuvée par la FDA dans la sialorrhée de l'enfant depuis 2010. L'AMM européenne de SIALANAR obtenue en septembre 2016 a été assortie de restrictions en raison de données long terme limitées : limitation de l'indication aux formes sévères, la durée d'utilisation au court terme, réserver la prescription aux spécialistes et mise à disposition d'un matériel éducatif approprié avec mise en place d'une étude d'utilisation.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement symptomatique de la sialorrhée **sévère** (salivation pathologique chronique) chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents atteints de troubles neurologiques chroniques. »

¹EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000413.jsp. Consulté le 03/09/2018.

04 POSOLOGIE

« SIALANAR doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le traitement des patients pédiatriques atteints de troubles neurologiques.

En raison de l'absence de données de sécurité à long terme, **SIALANAR est recommandé pour une utilisation intermittente à court terme.**

Population pédiatrique – enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents

La posologie pour le glycopyrronium est basée sur le poids de l'enfant, en commençant par environ 12,8 microgrammes/kg par dose (équivalent à 16 microgrammes/kg par dose de bromure de glycopyrronium), trois fois par jour et en augmentant la posologie selon les doses mentionnées dans le tableau 1 (voir RCP), tous les 7 jours. Il convient de poursuivre la titration de la dose jusqu'à ce que l'efficacité s'équilibre par rapport aux effets indésirables et il convient d'augmenter ou diminuer la dose selon les besoins, jusqu'à une dose individuelle maximale de 64 microgrammes/kg de poids corporel de glycopyrronium ou 6 ml (1,9 mg de glycopyrronium, équivalent à 2,4 mg de bromure de glycopyrronium) trois fois par jour, la dose la plus faible étant retenue. Les titrations de dose doivent être réalisées en concertation avec le soignant pour évaluer à la fois l'efficacité et les effets indésirables jusqu'à obtenir une dose d'entretien acceptable. »

Tableau 1. Tableau posologique pour les enfants et les adolescents ayant une fonction rénale normale.

Poids	Niveau de dose 1	Niveau de dose 2	Niveau de dose 3	Niveau de dose 4	Niveau de dose 5
Kg	(~ 12,8 µg/kg) ¹	(~ 25,6 µg/kg) ¹	(~ 38,4 µg/kg) ¹	(~ 51,2 µg/kg) ¹	(~ 64 µg/kg) ¹
	ml	ml	ml	ml	ml
13-17	0,6	1,2	1,8	2,4	3
18-22	0,8	1,6	2,4	3,2	4
23-27	1	2	3	4	5
28-32	1,2	2,4	3,6	4,8	6*
33-37	1,4	2,8	4,2	5,6	6
38-42	1,6	3,2	4,8	6*	6
43-47	1,8	3,6	5,4	6	6
≥48	2	4	6*	6	6

¹ fait référence à la dose de glycopyrronium en µg/kg

*Dose individuelle maximale dans cette fourchette de poids

05 BESOIN MEDICAL^{2,3}

La sialorrhée ou bavage est une perte non contrôlée de salive par la bouche et est considérée comme physiologique au cours des toutes premières années de la vie. Au-delà de l'âge de 3 ans, le bavage est considéré comme pathologique et traduit une altération du contrôle de la coordination de la musculature oro-faciale. Un bavage pathologique est fréquent chez les enfants atteints de paralysie cérébrale et de façon plus générale chez les patients ayant un déficit neurologique chronique (syndrome de Rett, syndrome d'Angelman, certaines formes d'épilepsie, sclérose latérale amyotrophique etc...). Certains traitements administrés chez ces enfants, en particulier, les neuroleptiques et les anticonvulsivants peuvent l'aggraver.

² Réseau Régional de Rééducation et de Réadaptation Pédiatrique en Rhône Alpes (R4P). Recommandations de bonne pratique validée par SFERHE. La prise en charge du bavage chez l'enfant en situation de handicap. Janvier 2013

³ Reychie H. Traitement du bavage: revue de la littérature. Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale 2006; 107(6) : 445-48

Le bavage pathologique peut entraîner une gêne sociale majeure et des problèmes d'hygiène, d'irritation cutanée... impactant la qualité de vie. Il peut être très invalidant.

Selon les recommandations du Réseau Régional de Rééducation et de Réadaptation Pédiatrique en Rhône Alpes validées par la Société Francophone d'Etudes et de Recherche sur les Handicaps de l'Enfance (SFERHE), la prise en charge de la sialorrhée a pour objectif : « la réduction du flux salivaire, l'amélioration des interactions sociales, de l'estime de soi et de l'hygiène et la diminution du nombre d'infections pulmonaires et d'hospitalisations en cas de fausse route associées ». La prise en charge doit être précoce, elle inclut en premier lieu la rééducation (stimulations axées autour de l'éveil/plaisir, stimulations intra buccales et exercices bucco faciaux). L'entourage doit être impliqué dans cette rééducation. Les recommandations validées par la SFERHE conseillent d'attendre 1 an après l'instauration de la rééducation avant d'envisager d'autres types d'action.

Le deuxième temps de la prise en charge est médicamenteux et repose actuellement sur des médicaments n'ayant pas l'AMM dans cette indication chez l'enfant. La scopolamine, anticholinergique sous forme de patch (SCOPODERM) est le principal médicament utilisé². Il est réservé aux enfants de plus de 15 ans mais en pratique il est utilisé chez l'enfant dès 1 an.

Les injections de toxine botulique^{4,5} pratiquées tous les 3 mois par une équipe expérimentée sont indiquées à partir de l'âge de 6 ans², en cas de pertes salivaires associées à des conséquences sur l'état de santé ou l'intégration sociale et ce après échec, intolérance ou insuffisance des thérapeutiques non chirurgicales.

La chirurgie du bavage qui consiste soit en l'ablation des glandes sous maxillaires et sublinguales soit à la ligature ou dérivation des canaux de wharton (sous maxillaires) ou de sténon (parotide) est efficace immédiatement et sur le long terme. Elle expose toutefois à des complications. Elle n'est indiquée qu'en cas de refus ou échec des thérapeutiques non chirurgicales.

SIALANAR, à base de bromure de glycopyrronium, anticholinergique antimuscarinique, est le seul médicament qui dispose d'une AMM européenne dans la sialorrhée de l'enfant.

Il existe donc un besoin médical de disposer de traitements efficaces et bien tolérés en complément des méthodes de rééducation dans le traitement de la sialorrhée de l'enfant tout particulièrement en raison du faible nombre d'alternatives médicamenteuses disponibles, qui de plus sont utilisées hors AMM.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun autre médicament ne dispose d'une AMM dans la sialorrhée sévère chez l'enfant. En pratique, sont utilisés hors AMM selon les recommandations validées par la SFERHE²:

- les patchs de scopolamine (SCOPODERM TTS 1 mg/72 h dispositif transdermique, NOVARTIS SANTE FAMILIALE, agrément aux collectivités uniquement, non remboursable par la sécurité sociale, SMR important, avis de 2000 et 2009). Ils sont indiqués chez l'adulte « dans le traitement en soins palliatifs des râles agoniques liés à l'encombrement des voies aériennes supérieures par excès de sécrétions salivaires ». Leur RCP comporte une contre-indication chez l'enfant de moins de 15 ans).
- les injections de toxine botulique.

⁴ Reddihough D et al. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement. European journal of neurology 2010: 109-21.

⁵ Conseil National Professionnel de l'ORL/Syndicat National des médecins spécialisés en ORL et chirurgie cervico-faciale. Interventions chirurgicales ORL. Fiches patients Informations médicales avant injection de toxine botulique pour Bavage 2018. Consultable sur le site : https://www.orlfrance.org/wpcontent/uploads/2017/10/INJECTION_TOXINE_BOTULIQUE_BAVAGE.pdf

06.2 Comparateurs non médicamenteux

La rééducation (stimulations axées autour de l'éveil/plaisir, stimulations intra buccales et exercices bucco faciaux) ainsi que la chirurgie (ablation des glandes salivaires, dérivation ou ligature des canaux) en cas de refus ou échec des autres thérapeutiques non chirurgicales) font partie de la prise en charge.

► Conclusion

SIALANAR ne dispose pas de comparateur médicamenteux disposant d'une AMM dans la sialorrhée sévère chez les patients n'ayant pas répondu à une rééducation adéquate et suffisamment longue.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM :

SIALANAR a une AMM européenne mais n'a pas l'AMM aux USA. En revanche une autre spécialité à base du même principe actif dénommée CUVPOSA (laboratoire MERZ) dispose d'une AMM depuis 2010 dans la même indication : « chronic drooling in children aged 3 to 16 years ». Les données de cette spécialité ont été utilisées pour l'obtention de l'AMM européenne de SIALANAR.

Prise en charge :

SIALANAR est actuellement pris en charge au Royaume Uni^{6,7} (février 2017), en Irlande (août 2017) et en Allemagne (avril 2018).

Selon l'IQWIG (2 juillet 2018), SIALANAR n'a pas de valeur ajoutée par rapport aux meilleurs soins de support en l'absence de données. Toutefois, le GBA a considéré (24 septembre 2018) que SIALANAR apportait un bénéfice positif mais non quantifiable.

	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume Uni	Oui (02//2017)	Toutes les indications approuvées.
Irlande	Oui (08/2017)	Toutes les indications approuvées.
Allemagne	Oui (04/2018)	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

En accord avec l'EMA dans le cadre du plan de développement pédiatrique, l'AMM de SIALANAR (bromure de glycopyrronium-GP) a été principalement obtenue sur la base des données

⁶ NICE Guidance. Severe sialorrhoea (drooling) in children and young people with chronic neurological disorders: oral glycopyrronium bromide 2017. <https://www.nice.org.uk/advice/es5/chapter/Key-points>

⁷ L'impact budgétaire a été considéré comme peu significatif pour faire une évaluation medio-économique. Le produit est toutefois pris en charge dans l'indication de l'AMM

bibliographiques de la littérature scientifique d'une autre spécialité à base de GP disposant d'une AMM pédiatrique aux USA depuis 2010 (CUPVOSA, laboratoire MERZ)⁸.

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec la spécialité SIALANAR. Seule une **étude pharmacocinétique** réalisée dans la population adulte (et non pédiatrique) qui avait pour objectif de comparer la bioéquivalence de SIALANAR et de CUPVOSA a été fournie.

Le dossier comporte **trois études cliniques** :

- 2 études ayant évalué CUPVOSA, l'une en double aveugle versus placebo d'une durée de 8 semaines (Zeller 2012a⁹) et l'autre non comparative d'une durée de 24 semaines (Zeller 2012b¹⁰)
- 1 étude ayant évalué une autre spécialité à base de GP (Robinul qui a le statut de médicament vétérinaire en France, les comprimés ont été écrasés et mis en gélule en gélatine), en double aveugle versus placebo (Mier 2000¹¹).

8.1.1 Etude de bioéquivalence (PRO/GLY/001)

Dans cette étude en cross over en dose unique, réalisée chez 66 adultes volontaires sains âgés de 24,5± 6,6 ans, la biodisponibilité de 2 mg du bromure de glycopyrronium (GP) administré sous forme de SIALANAR ou sous forme de CUPVOSA a été comparée.

La bioéquivalence entre les 2 formulations n'a pas pu être démontrée : SIALANAR a été associé à une exposition totale supérieure de 25% et à un Cmax supérieur de 22% au traitement de référence.

Compte tenu de la biodisponibilité plus élevée de SIALANAR (d'environ 20%) par rapport à CUPVOSA, la dose initiale et le schéma de titration en fonction du poids initialement proposés pour SIALANAR qui étaient identiques à ceux de CUPVOSA ont été modifiés pour inclure cette différence de biodisponibilité observée de 20%.

Ces modifications de schémas d'administration ont permis d'extrapoler les données publiées de CUPVOSA à SIALANAR.

8.1.2 Etudes cliniques

Etude Zeller et al. 2012a (entre novembre 2002 et avril 2007 aux USA)

Cette étude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée en double-aveugle a évalué l'efficacité de CUPVOSA (solution buvable de bromure de glycopyrronium à 1 mg/5 ml) dans la prise en charge des problèmes de salivation associés à une paralysie cérébrale et à d'autres affections neurologiques.

Trente-huit patients âgés de 3 à 23 ans et pesant au moins 12,2 kg atteints de salivation sévère ou profuse (vêtements humides 5 à 7 jours/semaine) ont été randomisés pour recevoir pendant 8 semaines le glycopyrronium (n = 20) à la posologie de 0,02- 0,1 mg/kg trois fois par jour (sans excéder 3 mg au total) ou un placebo (n = 18). Aucune justification du nombre de sujets nécessaires n'a été fournie. Trois patients de chaque groupe avaient un antécédent de traitement par GP. Aucune information sur les autres antécédents de traitement (chirurgie, rééducation, autre médicament) n'a été fournie dans la publication

Les 4 premières semaines correspondaient à une période de titration individuelle par étapes fixes en fonction de la réponse (dose initiale de 0,02 mg/kg augmentée tous les 5 à 7 jours jusqu'à un

⁸ "CUPVOSA is an anticholinergic indicated to reduce chronic severe drooling in patients aged 3-16 years with neurologic conditions associated with problem drooling (e.g., cerebral palsy)"

⁹ Zeller et al. Randomized phase III evaluation of the efficacy and safety of a novel glycopyrrolate oral solution for the management of chronic severe drooling in children with cerebral palsy or other neurologic conditions. Ther Clin Risk Manag 2012a; 8:15-23.

¹⁰ Zeller RS, Davidson J, Lee H-M, Cavanaugh PF. Safety and efficacy of glycopyrrolate oral solution for management of pathologic drooling in pediatric patients with cerebral palsy and other neurologic conditions. Ther Clin Risk Manag 2012b; 8:25-32.

¹¹ Mier RJ et al. Treatment of Sialorrhea With Glycopyrrolate: A Double-blind, Dose-Ranging Study. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154:1214-8.

maximum de 0,1 mg/kg (sans toutefois excéder la dose maximale de 3 mg 3 fois par jour, quel que soit le poids du patient traité), suivies de 4 semaines de traitement d'entretien.

Le critère de jugement principal de l'efficacité était le taux de répondeurs, défini par le pourcentage de patients ayant une amélioration ≥ 3 points sur l'échelle de salivation de Teacher modifiée (modified Teacher's Drooling Scale, mTDS¹²). Ce critère a été évalué à la visite initiale, à S2, S4, S6 et S8. Une échelle similaire à celle de Teacher a été validée dans une cohorte Française¹³.

Aucune méthode d'ajustement du risque alpha pour tenir compte de ces analyses multiples n'a été mise en œuvre.

L'analyse de l'efficacité n'a pas été effectuée en ITT (n=38) mais uniquement sur les patients randomisés âgés de 3 à 16 ans ayant reçu au moins une dose de traitement (ITT modifiée = 36 patients, 2 patients âgés de plus de 16 ans n'ont pas été inclus dans l'analyse d'efficacité¹⁴). Les patients de l'étude avaient majoritairement (à plus de 85%) une paralysie cérébrale. Le nombre d'arrêt prématuré du traitement a été similaire : 2 patients dans chaque groupe, soit un pourcentage de patients traités par GP ayant terminé les 8 semaines de traitement de 89,5% ; la dose moyenne journalière a été de 0,15 mg/kg (0,05 mg trois fois par jour).

% de répondeurs	Semaine 2	Semaine 4	Semaine 6	Semaine 8
Bromure de glycopyrronium (CUPVOSA)	52,6	57,9	68,4	14/19 (73,7)
placebo	0	17,6	11,8	3/17 (17,6)
p	0,00007	ND	ND	= 0,0011

ND : non documenté dans la publication et l'EPAR. Les IC 95% non documentés.

L'amélioration moyenne du score à 8 semaines a été de 3,94 [2,97 ; 4,91] points avec SIALANAR versus 0,71 points [0,43 ; 1,84] avec le placebo.

Les événements indésirables apparus sous traitement les plus fréquemment rapportés (glycopyrronium vs placebo) ont été la sécheresse buccale, la constipation, les vomissements et la congestion nasale.

Etude Zeller et al. 2012b (avril 2007 à mai 2008)

Cette étude ouverte non comparative a évalué l'efficacité et la tolérance du glycopyrronium chez 137 enfants et adolescents âgés de 3 à 18 ans. La durée du traitement était de 24 semaines. La posologie était identique à celle de l'étude précédente avec une titration de 20 µg/kg jusqu'à un maximum de 100 µg/kg sans excéder la dose maximale de 3 mg 3 fois par jour. Le critère de jugement principal de l'efficacité était la réponse définie comme une diminution sur l'échelle mTDS d'au moins 3 points à 24 semaines par rapport à la valeur initiale déterminée par le parent ou le soignant.

Sur les 137 patients inclus, 53 (38,7%) avaient déjà été traités par GP. Aucune information sur les autres antécédents de traitement (chirurgie, rééducation, autre médicament) n'a été fournie dans la publication. Au total, 24,7% ont arrêté prématurément le traitement principalement pour EI. La

¹² Le mTDS est une échelle à 9 gradations quantifiant la sévérité et la fréquence de la sialorrhée cotée par un observateur externe.

1 Dry: never drools

2 Mild: only the lips are wet; occasionally

3 Mild: only the lips are wet; frequently

4 Moderate: wet on the lips and chin; occasionally

5 Moderate: wet on the lips and chin; frequently

6 Severe: drools to the extent that clothing becomes damp; occasionally

7 Severe: drools to the extent that clothing becomes damp; frequently

8 Profuse: clothing, hands, tray, and objects become wet; occasionally

9 Profuse: clothing, hands, tray, and objects become wet; frequently.

¹³ Abdelnour-Mallet M, et al. Validation of robust tools to measure sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: A study in a large French cohort. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration, 2012; Early Online: 1–6

¹⁴ Le protocole a été amendé au cours de l'étude pour modifier la tranche d'âge concernée (critères d'inclusion)

dose moyenne journalière de CUPVOSA a été de 0,15 mg/kg. A la semaine 24, 52,3% patients [IC95% 43,7–60,9] ont été classés comme répondeurs.

Etude Mier (1998-1999, USA)

Cette étude de recherche de dose, menée en cross over, double aveugle versus placebo a inclus 39 enfants âgés de 4 à 19 ans ayant une sialorrhée sévère ou profuse (mTDS à l'inclusion à 7,5) et des troubles neurologiques. Les patients avaient en majorité une paralysie cérébrale (n=34, 87%). Cinq patients avaient un antécédent de traitement par GP.

Un schéma de titration des doses différent selon le poids des enfants à l'inclusion (< ou > 30 kg) a été utilisé. Les doses ont été augmentées par palier de 0,6 mg dans chaque groupe mais avec une dose de départ différente en fonction du poids : la dose a ainsi été augmentée de 0,6 à 2,4 mg en 4 semaines dans le groupe <30 kg et de 1,2 à 3 mg dans le groupe >30 kg. Au final dans les 2 groupes l'intervalle des doses exprimées en mg/kg est comparable à celui utilisé dans l'étude Zeller 2012a.

Aucun critère de jugement principal n'a été défini dans la publication. Les critères évalués par les parents et les investigateurs étaient l'amélioration de la sialorrhée et les effets indésirables. Le score mTDS était recueilli à la visite initiale puis lors d'appels téléphonique hebdomadaire, l'après-midi 2 heures après la prise du traitement.

Au total, 69% (27/39) des patients ont terminé les 8 semaines de traitement. La dose maximale moyenne tolérée a été de 0,11 mg/kg [0,04 mg/kg ; 0,2 mg/kg].

L'analyse d'efficacité de supériorité a été réalisée en PP sur uniquement les patients ayant complété l'étude et non en ITT, ce qui n'est pas acceptable. Elle a suggéré un score mTDS moyen après traitement de 1,85 avec GP et de 6,33 avec le placebo, p= 0,0011.

Compte tenu des limites méthodologiques de cette étude, ces résultats doivent être considérés comme exploratoires.

A noter que cette étude a été incluse dans la revue systématique Cochrane de 2012¹⁵ ayant évalué les traitements de l'hypersalivation chez l'enfant ayant une paralysie cérébrale. Il n'a pas été possible de tirer de conclusion sur l'efficacité et la tolérance des traitements évalués incluant le GP.

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été fournie.

08.3 Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les deux études contrôlées avec le GP qu'avec le placebo ont été des effets anticholinergiques typiques. Ils comprenaient la sécheresse buccale, la constipation, les diarrhées, les vomissements, la rétention urinaire, les bouffées vasomotrices et la congestion nasale tous survenus à une fréquence ≥ 15%.

Les données fournies issues de la littérature portant sur un nombre limité de patients exposés pendant une courte durée sont insuffisantes pour établir le profil de tolérance de GP. Considérant que le profil global de tolérance de SIALANAR dans le cadre d'une utilisation chronique chez des patients pédiatriques atteints de troubles neurologiques était associé à des incertitudes significatives dues au manque de données appropriées a restreint l'indication aux formes sévères, la durée d'utilisation, réserver la prescription aux spécialistes et recommander la mise à disposition d'un matériel éducatif approprié avec mise en place d'une étude d'utilisation.

¹⁵ Walshe M et al. Interventions for drooling in children with cerebral palsy. Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD008624. DOI: 10.1002/14651858.CD008624.pub3.

8.3.1 Plan de gestion des risques

Le PGR comprend :

Risques important identifiés

- Utilisation hors AMM chez les enfants présentant une sialorrhée légère à modérée.
- Traitement des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe <30 ml/min/1,73 m²), y compris ceux ayant une maladie rénale en phase terminale nécessitant dialyse
- Effets anticholinergiques
 - o Constipation
 - o Rétention urinaire
 - o Pneumonie
 - o Bouffées vasomotrices
- Surdosage comprenant un surdosage involontaire dû à une seringue de 8 ml
- Interactions avec d'autres médicaments

Risques important potentiels

- Troubles cardiaques
- Caries dentaires
- Effets sur le système nerveux central

Informations manquantes

- La sécurité dans l'utilisation à long terme, au-delà de 24 semaines n'a pas été établie
- Utilisation chez les patients de moins de 3 ans
- Utilisation chez les patients présentant une barrière hémato-encéphalique compromise

08.4 Résumé & discussion

Le bromure de glycopyrronium (GP), anticholinergique antimuscarinique, dispose depuis 2010 d'une AMM aux USA dans le traitement de la sialorrhée de l'enfant à partir de 3 ans sous la dénomination CUPVOSA (1 mg/5 ml, solution buvable).

La spécialité SIALANAR, à base de GP, a obtenu une AMM européenne pour un usage exclusivement pédiatrique sur la base de données bibliographiques portant sur d'autres spécialités contenant le même principe actif (CUPVOSA solution buvable et ROBINUL comprimé).

Aucune étude clinique évaluant spécifiquement l'efficacité et la tolérance de SIALANAR n'a été fournie mais 3 études bibliographiques dont 2 études cliniques contrôlées versus placebo en double-aveugle (Zeller et al 2012a et Mier et al 2000) et une étude ouverte (Zeller et al 2012b).

La supériorité du GP (CUPVOSA) au placebo a été démontrée principalement dans l'étude randomisée en double-aveugle Zeller et al 2012a en termes de proportion de patients répondeurs (critère principal de jugement l'étude). La réponse était définie comme une amélioration d'au moins 3 points sur une échelle à 9 points. Le taux de répondeurs à 8 semaines a été de 74% avec GP versus 18% avec le placebo. Les résultats de l'autre étude randomisée en double-aveugle (Mier et al 2000) ne peuvent être pris en compte en raison de l'absence de définition d'un critère principal et d'une analyse réalisée en PP. Les résultats de l'étude non comparative (Zeller et al 2012b), réalisée sur 137 patients suivis pendant 24 semaines sont exploratoires compte tenu de la méthodologie ouverte non comparative de cette étude.

Concernant l'étude contrôlée versus placebo (Zeller et al 2012a), on peut s'interroger sur :

- le maintien d'un véritable double-aveugle dans le groupe recevant le placebo. Le protocole précisait qu'étant donné que les patients recevant le placebo devaient continuer à baver de façon chronique, les aidants des patients de ce groupe étaient spécifiquement encouragés à garder les patients dans l'étude jusqu'à la fin de la période de titration de 4 semaines.
- la représentativité de la population étudiée. L'étude a été réalisée sur un faible effectif, 38 patients. De plus, la majorité des patients inclus avait une paralysie cérébrale; ce qui limite la transposabilité des résultats aux patients atteints d'autres troubles neurologiques chroniques.

- la transposabilité des résultats de ces études à la pratique courante. En effet, on ne dispose pas de données exhaustives sur les antécédents de traitement des patients inclus (rééducation, chirurgie, médicaments), ce qui ne permet pas de s'assurer du respect des recommandations de prise en charge.
- la durée de ces études. Elle était relativement courte, 8 semaines, ce qui ne permet pas disposer de données sur l'efficacité et la tolérance du GP à long terme et est particulièrement regrettable dans le cadre du traitement d'une maladie chronique. Cette absence de donnée a justifié la recommandation de l'EMA d'une utilisation intermittente à court terme, cf. RCP.
- la multiplicité des analyses effectuées sur le critère principal sans mise en œuvre de méthode de gestion de cette multiplicité.
- l'évaluation subjective du critère principal de jugement par le parent ou le soignant et l'absence de méthode objective basée sur la quantification de la réduction du flux salivaire.

Les données de tolérance sont très limitées, on ne dispose que de données à court terme sur des effectifs limités. Les effets indésirables anticholinergiques du glycopyrronium ont été relativement fréquents lors des études cliniques.

Aucune donnée évaluant la qualité de vie chez les patients traités par GP n'est disponible.

Une étude de bioéquivalence de SIALANAR et de CUPVOSA a mis en évidence des différences de biodisponibilité (exposition supérieure de SIALANAR de 20-25% par rapport à CUPVOSA). Par conséquent, le schéma posologique d'instauration et de titration initialement proposés pour SIALANAR ont été modifiés pour prendre en compte ces différences. L'EMA a considéré que ces ajustements permettaient d'extrapoler les données d'efficacité et de tolérance de CUPVOSA dans le cadre de la procédure d'AMM de SIALANAR.

Compte tenu de ces éléments, SIALANAR est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin médical identifié notamment en cas d'échec de la rééducation ou impossibilité de la réaliser. Cependant, les données évaluant son impact sur la morbidité sont limitées (faible nombre de patients inclus, faible durée de suivi) et son impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

08.5 Programme d'études

Le PGR prévoit la réalisation d'une étude d'utilisation (Drug Utilisation Study) pour s'assurer que le matériel d'éducation mis à disposition remplit son rôle dans le bon usage de SIALANAR. Cette étude doit être conduite dans chaque pays où SIALANAR sera mis à disposition. Son objectif principal est d'évaluer l'utilité du matériel dans l'ajustement des doses en réponse à l'apparition d'EI de type anticholinergiques. Le critère d'évaluation retenu est la fréquence d'EI anticholinergiques entraînant un changement de dose ou un arrêt. Le calendrier de cette étude dépend de la date de lancement effectif dans chaque pays.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de la sialorrhée a pour objectif : « la réduction du flux salivaire, l'amélioration des interactions sociales, de l'estime de soi et de l'hygiène et la diminution du nombre d'infections pulmonaires et d'hospitalisations en cas de fausse route associées ». Les différentes thérapeutiques doivent être mises en œuvre après évaluation du rapport bénéfices/risques pour l'enfant. La prise en charge doit être précoce, elle inclut en premier lieu la rééducation (stimulations axées autour de l'éveil/plaisir, stimulations intra buccales et exercices bucco faciaux). La SFERHE recommande d'attendre 1 an avant d'envisager d'autres types d'action.

Le deuxième temps de la prise en charge est médicamenteux malgré l'absence de médicament disposant d'une AMM¹⁶ dans cette indication chez l'enfant.

La scopolamine (inhibiteur par compétition des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine) est le principal médicament utilisé en France (SCOPODERM), ses effets apparaissent dans les 6 à 12 heures suivant la pose du patch et persistent pendant 3 jours. Son utilisation est, selon son AMM, réservée aux enfants de plus de 15 ans mais en pratique il est utilisé hors AMM chez l'enfant dès 1 an. Les injections de toxine botulique pratiquées tous les 3 mois par une équipe expérimentée sont indiquées à partir de l'âge de 6 ans, en cas de pertes salivaires associées à des conséquences sur l'état de santé ou l'intégration sociale et ce après échec, intolérance ou insuffisance des thérapeutiques non chirurgicales.

La chirurgie du bavage qui consiste soit en l'ablation des glandes sous maxillaires et sublinguales soit à la ligature ou dérivation des canaux de wharton (sous maxillaires) ou de sténon (parotide) est efficace immédiatement et sur le long terme. Elle expose toutefois à des complications. Elle n'est indiquée qu'en cas de refus ou échec des autres thérapeutiques non chirurgicales.

Place de SIALANAR dans la stratégie thérapeutique

La place de SIALANAR se situe en deuxième intention après échec d'une rééducation adéquate et suffisamment longue dans le traitement de la sialorrhée sévère de l'enfant à partir de 3 ans et l'adolescent. Les données à long terme étant limitées, la durée d'utilisation doit être courte et intermittente. SIALANAR ne doit pas être administré à des enfants atteints de sialorrhée légère à modérée.

¹⁶ Avant l'obtention de l'AMM de SIALANAR

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Si la sialorrhée (ou bavage) est considérée comme physiologique au cours des toutes premières années de la vie, elle est considérée comme pathologique au-delà de l'âge de 3 à 6 ans. Le bavage pathologique peut entraîner une gêne sociale majeure et des problèmes d'hygiène, d'irritation cutanée pouvant impacter la qualité de vie. Il peut être très invalidant.

► SIALANAR, bromure de glycopyrronium entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► La supériorité du bromure de glycopyrronium par rapport au placebo sur l'amélioration du bavage a été démontrée dans des études cliniques réalisées à court terme (8 semaines) sur de faibles effectifs et comportant de nombreuses limites méthodologiques. Les données de tolérance à long terme sont limitées.

En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables de SIALANAR est faible.

► Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ayant l'AMM dans cette indication.

► SIALANAR est un traitement de deuxième intention après échec d'une rééducation adéquate et suffisamment longue.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la sialorrhée et de sa prévalence,
 - du besoin médical,
 - de la réponse partielle au besoin identifié,
 - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins,
- SIALANAR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SIALANAR est modéré en deuxième intention après échec de la rééducation dans le traitement de la sialorrhée sévère de l'enfant à partir de 3 ans et de l'adolescent.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la sialorrhée sévère de l'enfant à partir de 3 ans et de l'adolescent en deuxième intention après échec de la rééducation et à la posologie de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- des limites méthodologiques identifiées dans les études versus placebo,
- de la difficulté de transposer les données obtenues à la pratique,
- des incertitudes sur la tolérance avec des données limitées à court terme et sans donnée à long terme,
- l'absence de démonstration d'amélioration de la qualité de vie,

- mais du besoin médical en l'absence de médicaments disposant d'une AMM dans cette indication, en particulier en cas d'échec de la rééducation,
- la Commission de la transparence considère que SIALANAR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la sialorrhée sévère de l'enfant à partir de 3 ans et l'adolescent.

010.3 Population cible

La population cible de SIALANAR est constituée par les patients âgés de 3 à 17 ans atteints de troubles neurologiques chroniques et ayant une sialorrhée sévère.

Dans la mesure où la majorité des patients inclus dans les études cliniques étaient atteints de paralysie cérébrale, la population cible de SIALANAR peut être approchée à partir de la prévalence de cette situation clinique.

La prévalence de la paralysie cérébrale en France selon les chiffres de la Fondation Paralysie Cérébrale¹⁷ chez les enfants en âge scolaire est de l'ordre 2 naissances pour 1000 soit entre 20 et 25 000 enfants âgés de 3 à 17 ans. Cette prévalence est similaire à celle publiée dans la littérature en Europe¹⁸ (1,77[1,57 ; 1,99] pour 1000 naissances en 2003).

En se basant sur :

- la publication de Reid et al 2012¹⁹ qui a rapporté des fréquences de 40% de bavage chez les enfants atteints de paralysie cérébrale dont 15% de cas sévères,
 - le fait que l'AMM de SIALANAR est limitée aux formes sévères,
- on peut estimer qu'environ 1200 à 1500 enfants relèveraient de ce traitement.

Etant donné qu'en dehors de la paralysie cérébrale, d'autres conditions neurologiques chroniques chez l'enfant peuvent être à l'origine de bavage sévère (ex Angelman, Rett's), la population atteinte de troubles neurologiques chroniques et de sialorrhée sévère éligible à un traitement par SIALANAR serait de l'ordre de 1 500 à 2 000 enfants (avis d'experts).

Estimation

La population cible de SIALANAR dans la sialorrhée sévère peut être estimée entre 1 500 et 2 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁷ Fondation Paralysie Cérébrale. Dossier de presse. Décembre 2017

¹⁸ Sellier et al. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Developmental medicine & child neurology* 2015;85-91

¹⁹ Reid et al. Prevalence and predictors of drooling in 7-14 year-old children with cerebral palsy: a population study. *Developmental medicine & child neurology* 2012;1032-36.