

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

bromure de glycopyrronium

RYBRILA 160 µg/ml,

solution buvable

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 22 mars 2023

- Sialorrhée sévère
- Chez les enfants de 3 ans et plus et adolescents
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse des décisions

Motif de l'examen	Inscription
Indication de l'AMM	« Traitement symptomatique de la sialorrhée sévère (salivation pathologique chronique) chez les enfants et adolescents de 3 ans et plus souffrant de troubles neurologiques chroniques. »
SMR	Modéré 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 collectivité. La Commission souligne qu'une prise en charge en ville, et non uniquement à l'hôpital, faciliterait l'accès au médicament.
ISP	Non
ASMR	Pas de progrès dans la prise en charge de la sialorrhée sévère chez l'enfant à partir de 3 ans et l'adolescent. (ASMR V).
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de deuxième intention après échec de la rééducation. Les données à long terme étant limitées, la durée d'utilisation doit être courte et intermittente. RYBRILA ne doit pas être administré à des enfants atteints de sialorrhée légère à modérée.
Population cible	Entre 1 500 et 2 000 patients.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Environnement médical	4
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	4
2.2 Prise en charge actuelle	4
2.3 Couverture du besoin médical	5
3. Synthèse des données	5
3.1 Synthèse des données d'efficacité	6
3.1.1 Etude de bioéquivalence CPL 007-01	6
3.1.2 Etudes issues d'une revue de la littérature	6
3.2 Profil de tolérance	8
3.2.1 Données issues de la revue de la littérature	8
3.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	9
3.2.3 Données issues des PSUR	9
3.2.4 Données issues du RCP	9
3.3 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	10
3.4 Programme d'études	10
4. Discussion	10
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	11
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	11
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	11
5.2.1 Comparateurs médicamenteux	11
5.2.2 Comparateurs non médicamenteux	12
5.3 Service Médical Rendu	12
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	13
5.5 Population cible	13
5.6 Demande de données	13
5.7 Autres recommandations de la Commission	13

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mars 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Inscription
DCI (code ATC) Présentations concernées*	glycopyrronium bromure (A03AB02) RYBRILA 160 µg/ml, solution buvable – 1 flacon en verre brun avec fermeture de sécurité enfant de 150 mL avec seringue orale graduée avec adaptateur de seringue 150 mL de solution en flacon (verre brun) (CIP : 34009 302 413 9 4)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BIOCODEX
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement symptomatique de la sialorrhée sévère (salivation pathologique chronique) chez les enfants et adolescents de 3 ans et plus souffrant de troubles neurologiques chroniques. »
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 28 octobre 2021 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non.
Conditions et statuts	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en neurologie.
Posologie dans l'indication évaluée	RYBRILA est recommandé pour un traitement intermittent à court terme. Posologie initiale de 16 µg /kg par dose x3/j puis augmentation de 16 µg/kg tous les 5-7 jours en fonction de la réponse thérapeutique et des réactions indésirables jusqu'à une dose individuelle maximale de 80 µg/kg ou 15 ml x3/j, le plus faible étant pris en compte. Cf. RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Anticholinergique de synthèse, ammonium quaternaire antimuscarinique.
Information au niveau international*	Dans l'indication évaluée, RYBRILA est actuellement pris en charge en Allemagne, Irlande, Italie, Norvège Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède. RYBRILA n'a pas d'AMM aux Etats-Unis.
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 15 mars 2023. • Date d'adoption : 22 mars 2023. – Expertise externe : Oui

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le bavage pathologique peut entraîner une gêne sociale majeure et des problèmes d'hygiène notamment bucco-dentaire, d'irritation cutanée impactant la qualité de vie et 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 associée. »

Épidémiologie

La publication de Reid et al 2012 a rapporté des fréquences de 40% de bavage chez les enfants atteints de paralysie cérébrale dont 15% de cas sévères.¹

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge de la sialorrhée doit être précoce ; elle inclut en premier lieu la rééducation avec une implication de l'entourage. La rééducation débute avec des spécialistes paramédicaux (orthophoniste, diététicien et kinésithérapeute). Les recommandations validées par la SFERHE² conseillent d'attendre 1 an après l'instauration de la rééducation avant d'envisager d'autres types d'action, l'offre de soins est néanmoins actuellement limitée.

En deuxième intention, après échec d'une rééducation adéquate et suffisamment longue dans le traitement de la sialorrhée sévère, un traitement médicamenteux peut être envisagé. Il peut faire appel au bromure de glycopyrronium (SIALANAR), seul médicament indiqué dans le traitement symptomatique de la sialorrhée sévère chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents atteints de troubles neurologiques chroniques (SMR modéré, ASMR V).

D'autres médicaments sont également utilisés :

- la scopolamine sous forme de patch (SCOPODERM TTS 1mg/72h, dispositif transdermique) a l'AMM 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 ». Cet anticholinergique est le principal médicament utilisé mais son coût élevé le rend souvent inaccessible

¹ Reid et al. Prevalence and predictors of drooling in 7–14-year-old children with cerebral palsy: a population study. Dev Med Child Neurol 2012 ;54(11):1032-6.

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.

(accès estimé à 50% des patients pouvant en bénéficier). De plus, il n'est pas remboursable en ville. Bien que réservé aux enfants de plus de 15 ans, la scopolamine est utilisée en cas de sialorrhée sévère chez l'enfant dès 1 an. Le plus souvent, le patch doit être découpé (fixé avec un pansement, avec plus ou moins de succès). Chez les enfants de faible poids, le dosage peut être trop élevé et entraîner des effets comme la constipation et l'assèchement des muqueuses, ce qui présentent un problème en cas d'infection pulmonaire. La douleur, la constipation peuvent aggraver les conditions neurologiques et augmenter le risque de crises d'épilepsie. Des arrêts de traitement sont rapportés en raison d'intolérance cutanée.

- La toxine botulique (en injection tous les 3 mois et **nécessairement par une équipe expérimentée, en pratique traitement difficilement accessible**) est utilisée à partir de l'âge de 2 ans, en cas de pertes salivaires associées à des conséquences sur l'état de santé ou l'intégration sociale et après échec, intolérance ou insuffisance des thérapeutiques non chirurgicales. XEOMIN (neurotoxine de clostridium botulinum de type A, MERZ) a obtenu une extension d'indication le 21/02/2022 pour « le traitement symptomatique chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et pesant ≥ 12 kg de la sialorrhée chronique due à des troubles neurologiques du développement. » A noter que la Commission a rendu un avis favorable au remboursement chez l'adulte (SMR modéré) dans le traitement symptomatique de la sialorrhée chronique atteint de troubles neurologiques uniquement liés à la maladie de Parkinson, un traumatisme crânien ou un AVC, en cas d'intolérance ou d'échec aux anticholinergiques, mais n'a pas rendu d'avis dans le traitement de la sialorrhée chez l'enfant.

➔ Traitements non-médicamenteux

- La rééducation (stimulation axée autour de l'éveil plaisir, la stimulation intra buccales et exercices bucco faciaux) est le traitement de 1^{ère} intention.
- La chirurgie (ablation des glandes salivaires, dérivation ou ligature des canaux de Wharton (sous-maxillaire) et de Sténon (parotide)) est un traitement de recours.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives.

3. Synthèse des données

Aucune étude clinique évaluant spécifiquement l'efficacité et la tolérance de RYBRILA (bromure de glycopyrronium) n'a été fournie. L'évaluation clinique de RYBRILA (bromure de glycopyrronium) repose sur des données bibliographiques et une étude de bioéquivalence versus CUVPOSA (glycopyrrolate), une spécialité en solution orale indiquée aux USA depuis 2010 comme « anticholinergique pour réduire la salivation sévère chronique chez les patients âgés de 3 à 16 ans souffrant de troubles neurologiques associés à une salivation problématique (par exemple, paralysie cérébrale). »

Aucune étude de bioéquivalence entre RYBRILA et SIALANAR, autre spécialité à base bromure de glycopyrronium n'a été présentée.

3.1 Synthèse des données d'efficacité

3.1.1 Etude de bioéquivalence CPL 007-01

Une étude de bioéquivalence, randomisée, ouverte et monocentrique a comparé la biodisponibilité du bromure de glycopyrronium 1 mg/5 ml en solution buvable à celle de CUVPOSA (glycopyrrolate) chez 68 adultes (âgés de 18 à 60 ans). L'analyse de la biodisponibilité était basée sur la comparaison des valeurs de l'AUC(0-t) et de la Cmax du bromure de glycopyrronium entre le produit testé et le produit de référence.

Résultats : la biodisponibilité du produit testé et de CUVPOSA, sont comparables. Les intervalles de confiance à 90 % des paramètres AUC(0-t) et Cmax ont été trouvés à l'intérieur de l'intervalle d'acceptation standard de bioéquivalence requis de 0,8000 à 1,2500. L'étude a également confirmé que le bromure de glycopyrronium est un médicament à forte variabilité.

3.1.2 Etudes issues d'une revue de la littérature

➔ Parmi les 6 études fournies par le laboratoire, trois d'entre elles ont déjà été évaluées par la Commission (cf. avis rendu pour SIALANAR³). Il s'agit des études suivantes :

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

Etude randomisée en double-aveugle (N =38 enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant majoritairement une paralysie cérébrale, analyse ITT modifiée) démontrant la supériorité de CUVPOSA (0,02- 0,1 mg/kg x3/j) en comparaison au placebo en termes de proportion de patients répondeurs (critère principal de jugement évalué à S2, S4, S6 et S8, sans gestion du risque alpha malgré la multiplicité des tests). La réponse était définie comme une amélioration d'au moins 3 points sur une échelle de salivation à 9 points (mTDS - modified Teacher's Drooling Scale). Le pourcentage de répondeurs a été de 74% dans le groupe CUVPOSA versus 18% sous placebo à S8.

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

Etude évaluant l'efficacité et le profil de tolérance du glycopyrronium (GP) chez 137 enfants et adolescents (âgés de 3 à 18 ans) traités pendant 24 semaines. Parmi eux, 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 dose moyenne journalière de CUVPOSA a été de 0,15 mg/kg. A la semaine 24, 52,3% patients [IC95% 43,7–60,9] ont été classés comme répondeurs.

Les résultats sont exploratoires compte tenu de la méthodologie non comparative.

– Etude Mier et al. 2000 (1998-1999, USA)

Etude de recherche de dose, menée en cross over, double aveugle versus placebo qui a inclus 39 patients âgés de 4 à 19 ans ayant une sialorrhée sévère ou profuse (mTDS à l'inclusion à ,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. Aucun critère de jugement principal n'a été défini. Les critères évalués par les parents et les investigateurs ont été 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.

³ HAS. Avis la Commission de Transparence de SIALANAR. 2018 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16916_SIALANAR_INS_%20Avis%201_CT16916.pdf

Un total de 27 patients sur 39 a 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 uniquement chez les patients ayant terminé l'étude et non en ITT. Le score mTDS moyen après traitement a été de 1,85 avec GP et de 6,33 avec le placebo (p=0,0011).

Compte tenu des limites méthodologiques importantes de cette étude, ces résultats sont exploratoires.

➔ Autres études de la revue bibliographique :

– Etude Parr JR et al. 2018⁴

Etude contrôlée multicentrique, en simple aveugle, randomisée dont l'objectif était de comparer l'efficacité de la scopolamine en patch à celle du bromure de glycopyrronium en solution orale pour traiter la salivation chez 90 enfants (55 garçons, 35 filles ; âge médian de 4 ans) atteints de neurohandicap. Le recrutement a été fait par des équipes spécialisées dans les troubles neurologiques. L'étude avait la puissance pour détecter une différence significative de 10 points au score moyen de l'échelle d'impact de la salivation (DIS) à 4 semaines entre les deux groupes, en supposant que l'écart-type rapporté précédemment était de 13, représentant l'opinion des parents comme la différence entre "très bon à excellent" et "bon" dans une évaluation globale. Pour détecter cette différence avec une puissance de 90% et une erreur de type 1 de 5%, il fallait un minimum de 36 enfants par groupe. En tenant compte de 20% de perdue de vue, l'effectif total a été fixé à 90 enfants.

Le critère de jugement principal a été le score de l'échelle d'impact de la salivation (score à l'échelle Drooling Impact Score, DIS comprend 10 items de 10 points, le score total variant de 0 à 100) à la semaine 4 (S4). Aucune différence significative a été mise en évidence entre les deux traitements sur ce critère à S4.

– Etudes Reid et al. 2019 (Australie)⁵

Etude observationnelle de 52 semaines (ou jusqu'à l'arrêt du médicament) de suivi de 110 enfants (dont 71 garçons ; âge moyen de 8 ans et 5 mois) sur l'efficacité pour réduire la salivation de trois anticholinergiques : chlorhydrate de benzhexol (non commercialisé en France), glycopyrrolate et scopolamine en patch.

Après 1 semaine de traitement par le bromure de glycopyrronium, 44 (73%) aidants ont jugé que la salivation de l'enfant s'était améliorée, 11 comme inchangée et 5 comme aggravée. Sur l'échelle d'impact de la salivation, 35 (58%) ont été évalués comme étant améliorés. La meilleure réponse au bromure de glycopyrronium a été rapporté en moyenne après 11,5 semaines : 51 (85%) participants avaient une amélioration selon le score DIS par rapport au début de l'étude et 57 (95%) étaient considérés comme améliorés à l'échelle d'évaluation de l'aidant. Après 3 mois, 36% des enfants ne prenaient plus de glycopyrrolate et après 6 mois, cette proportion était de 45 %.

Les auteurs précisent que la méthodologie utilisée (absence d'hypothèse, d'ajustement sur les caractéristiques à l'inclusion des patients...) ne permet pas de comparer l'efficacité relative des trois médicaments, notamment entre le glycopyrrolate et la scopolamine ; la formulation utilisée pour le GP est différente de celle de RYBRILA.

Evaluation de la qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'avait été faite pour SIALANAR.

⁴ Parr JR et al. "Drooling Reduction Intervention randomised trial (DRI): comparing the efficacy and acceptability of hyoscine patches and glycopyrronium liquid on drooling in children with neurodisability. Arch Dis Child 2018;103(4):371-376.

⁵ Reid M et al. Anticholinergic medications for reducing drooling in children with developmental disability. Dev Med Child Neurol 2020;62(3):346-353.

La revue bibliographique du laboratoire fait état d'une étude l'ayant évaluée :

– **Etude Zanon et al. 2021⁶**

Étude observationnelle non comparative rétrospective d'une durée moyenne de 14,3 mois (de mars 2015 à décembre 2019) chez 21 patients âgés de 3 et 20 ans traités pour une sialorrhée et pris en charge à l'hôpital pédiatrique des enfants de Trieste (Italie). Son objectif était d'évaluer la réduction de la sialorrhée induite par une solution orale de glycopyrrolate par voie orale en préparation magistrale⁷) chez des patients atteints de sialorrhée à différents stades de sévérité, la qualité de vie des patients et des aidants. Deux questionnaires spécifiques ont été utilisés pour évaluer l'impact de la sialorrhée sur la qualité de vie : DIS (Drooling Impact Scale) et Drooling Severity and Frequency Scale.

Résultats : 16 patients ont rapporté une amélioration de la sialorrhée et de la qualité de vie, 14 une diminution de la sévérité du bavage et 10 une réduction de la fréquence de bavage.

Le caractère rétrospectif (possibles biais de mémorisation notamment), l'absence de groupe contrôle et d'hypothèse *a priori*, et le faible échantillon d'enfants évalués sont des réserves méthodologiques importantes limitant l'interprétation des résultats et leurs transposabilités.

3.2 Profil de tolérance

3.2.1 Données issues de la revue de la littérature

Étude CPL-007-01	Sécheresse buccale, la sécheresse de la gorge et les maux de tête.
Étude CPRD	Infection des voies respiratoires, toux
Étude Reid et al. 2019	Fréquent : troubles gastro-intestinaux (constipation) et comportementaux (l'instabilité, le manque de coopération, l'agressivité, le silence/le retrait, la fatigue excessive et le manque de sommeil) Moins fréquent : incontinence urinaire ou la diminution de la fréquence des mictions (24%), les éruptions cutanées (19%) et des difficultés à avaler (8%)
Étude Parr JR et al. 2018	24/38 patients (63,2%) présentaient des EI : malaise 15/38 (39,5%); constipation 12/38 (31,6 %); assèchement excessif des sécrétions respiratoires/oral 7/38 (18,4 %); rougeur/sécheresse de la peau 3/38 (7,9 %).
Etude Zanon et al. 2021	Fréquents (incidence supérieure à 30 %) : sécheresse buccale, les vomissements, la constipation, les bouffées vasomotrices et la congestion nasale.
Autres études (Zeller 2012b, Mier 2000, Bachrach 1998, Blasco et Stansbury 1996)	Constipation (5-32 %), le dessèchement excessif des sécrétions buccales et nasales (environ 10 à 40 %), les vomissements (10 à 30 %), la diarrhée (10 à 17,5 %), la rétention urinaire (2,5 à 19 %), les bouffées vasomotrices (2,5 à 25 %), l'irritabilité/agitation/agitation (3 à 23 %), la congestion respiratoire/sécheresse (4-30 %), les infections des voies respiratoires inférieures et supérieures (4 à 8 %)

⁶ Zanon D. et al. Compounded glycopyrrolate is a compelling choice for drooling children: five years of facility experience Ital J Pediatr. 2021;6;47(1):222.

⁷ La concentration finale en GP était de 0,5 mg/ml ; la solution a été prescrite à une dose de 0,021 mg/kg.

3.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le bromure de glycopyrronium fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR). Les risques identifiés, potentiels et informations manquantes sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Risques importants identifiés	Traitement hors AMM des enfants ayant une sialorrhée légère à modérée Effets anticholinergiques : constipation, rétention urinaire, pneumonie, risque de sur-chauffe. Utilisation hors AMM chez les enfants de moins de 3 ans en raison de la plus grande susceptibilité aux effets indésirables. Surdosage, y compris un surdosage non intentionnel dû à une seringue de 15 ml.
Risques importants potentiels	Troubles cardiaques Caries dentaires Effets sur le système nerveux central
Informations manquantes	Sécurité en cas d'utilisation à long terme, au-delà de 24 semaines

3.2.3 Données issues des PSUR

Depuis le début de la mise sur le marché, 13 305 patients-années ont été traités. Le dernier PSUR couvre toutes les informations de sécurité reçues pendant la période allant du 15/09/2020 au 14/09/2021. Pendant la période de référence, 3 714,6 patients-années ont été traités par du bromure de glycopyrronium, principalement au Royaume-Uni. Des modifications ont été apportées au Reference Safety Information au cours de la période de déclaration, avec l'ajout d'une contre-indication chez les « enfants âgés de moins de 3 ans dans le traitement symptomatique de la sialorrhée (salivation pathologique chronique). »

3.2.4 Données issues du RCP

« RYBRILA peut produire les effets suivants, qui sont dans le prolongement de son action pharmacologique fondamentale : bouche sèche, motilité gastro-intestinale diminuée, miction difficile, température corporelle élevée et inhibition de la transpiration. Les effets secondaires des antimuscariniques incluent difficulté de déglutition et d'élocution, soif, constipation, bradycardie transitoire (suivie de tachycardie, de palpitations et d'arythmies), sécrétions réduites dans les bronches, miction impérieuse et rétention urinaire, dilatation des pupilles avec perte de l'accommodation, photophobie, rougeurs et sécheresse cutanée. Les effets indésirables moins fréquents incluent : confusion (particulièrement chez les personnes âgées), nausée, vomissements, somnolence, vertiges et glaucome à angle fermé. La fréquence la plus élevée d'effets indésirables associés au traitement par glycopyrronium est liée à ses propriétés anticholinergiques, par exemple sécheresse buccale (13 %), constipation (16 %), diarrhée (9,4 %), congestion nasale (8,4 %), vomissements (11,4 %), rétention urinaire (5,4 %), etc.

Des effets indésirables pulmonaires ont été signalés, comprenant pneumonie et infection des voies respiratoires supérieures. Il n'existe pas de données sur l'utilisation à long terme du médicament. »

Des effets accrus sur le système nerveux central ont été signalés dans les essais cliniques incluant : irritabilité ; somnolence ; agitation ; hyperactivité ; faible capacité d'attention ; frustration ; sautes d'humeur ; crises de colère ou comportement explosif ; hypersensibilité ; gravité ou tristesse ; crises de larmes fréquentes ; frayeur. Les modifications du comportement doivent être surveillées.

Par ailleurs le RCP précise que « en raison du faible bénéfice potentiel et du profil connu d'effets indésirables, RYBRILA ne doit pas être donné à des enfants atteints de sialorrhée légère à modérée.

3.3 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

RYBRILA (bromure de glycopyrronium) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin. **Néanmoins, la mise à disposition d'un dosage deux fois plus faible que celui de SIALANAR est utile pour ajuster la posologie du bromure de glycopyrronium chez les enfants entre 10 et 20 kg lors de l'instauration du traitement.**

La Commission souligne qu'une prise en charge en ville, et non uniquement à l'hôpital comme c'est le cas actuellement pour la spécialité SIALANAR, faciliterait l'accès à ces médicaments.

3.4 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Adulte et enfant : Sans objet.

4. Discussion

RYBRILA, comme SIALANAR, autre spécialité pharmaceutique à base de bromure de glycopyrronium en solution buvable, est indiqué dans le 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 de SIALANAR. Aucune étude clinique évaluant spécifiquement l'efficacité et la tolérance de RYBRILA n'a été fournie ; les données disponibles sont issues d'une recherche bibliographique et concernent une autre spécialité (CUVPOSA) ou des préparations magistrales. Parmi ces données, celles de meilleur niveau de preuve ont déjà été prises en compte par la Commission (Zeller et al 2012a, Mier et al, 2000 ; une étude ouverte Zeller et al, 2012b). Les données cliniques présentées ne sont donc pas de nature à modifier les conclusions précédentes. Les données de qualité de vie de l'étude Zanon (2021) sont difficilement interprétables compte tenu de sa méthodologie.

Compte tenu de ces éléments, RYBRILA, comme 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. Par ailleurs on note toujours l'absence de données de sécurité à long terme : le RCP préconise une durée du traitement courte et précise qu'il n'existe pas de données contrôlées par placebo ou par comparateur au-delà de 8 semaines. En raison du faible bénéfice potentiel et du profil connu d'effets indésirables, RYBRILA ne doit pas être donné à des enfants atteints de sialorrhée légère à modérée.

La substitution entre les spécialités à base de bromure de glycopyrronium doit être faite avec précautions au vu de l'absence de donnée de bioéquivalence et de la variabilité de réponse intra individuelle de RYBRILA. Par contre, la mise à disposition d'un dosage deux fois plus faible que celui de SIALANAR est utile pour ajuster la posologie du bromure de glycopyrronium chez les enfants entre 10 et 20 kg lors de l'instauration du traitement.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de RYBRILA (bromure de glycopyrronium) sur la morbidité et la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

RYBRILA (bromure de glycopyrronium), un anticholinergique antimuscarinique, est le second médicament indiqué en France dans le traitement de la sialorrhée sévère de l'enfant de plus de 3 ans et de l'adolescent après SIALANAR. La place de RYBRILA est similaire à celle de SIALANAR : il 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. Ces deux médicaments ne doivent pas être administrés à des enfants atteints de sialorrhée légère à modérée.

Passer d'un produit à l'autre sans les ajustements de dosage appropriés peut mener à un surdosage et à une toxicité anticholinergique.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents sont :

5.2.1 Comparateurs médicamenteux

Tableau 1. Autre médicament disposant d'une AMM et ayant été évalué par la Commission de Transparence

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
SIALANAR (bromure de glycopyrronium) ⁸ PROVECA	Oui	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	03/10/2018	Modéré	ASMR V	Non

➔ La scopolamine (inhibiteur par compétition des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine) est le principal autre 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 ; en pratique elle est utilisée hors AMM chez l'enfant dès 1 an et **est prise en charge uniquement aux Collectivités**.

NB. La toxine botulique est utilisée 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 après échec, intolérance ou

⁸ 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>

insuffisance des thérapeutiques non chirurgicales. Elle ne se situe donc pas au même stade de la stratégie thérapeutique que les anticholinergiques.

5.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

La rééducation (stimulations axées autour de l'éveil plaisir, stimulations intra buccales et exercices bucco faciaux) est un traitement de 1^{ère} intention ; la chirurgie (ablation des glandes salivaires, dérivation ou ligature des canaux) un traitement de recours.

5.3 Service Médical Rendu

- Si la sialorrhée 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 s'agit 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 termes (8 semaines) sur de faibles effectifs et comportant de nombreuses limites méthodologiques. Les données de tolérance à long terme sont limitées. Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention après échec d'une rééducation adéquate et suffisamment longue.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie (risque de fausse route et conséquences sévères sur la qualité buccodentaire) et de sa prévalence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié avec l'absence d'impact supplémentaire attendu sur les sialorrhées sévères et la qualité de vie ;
- l'absence d'impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins, le parcours de soins et/ou de vie ;

RYBRILA (bromure de glycopyrronium) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RYBRILA (bromure de glycopyrronium), solution buvable est modéré dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de RYBRILA (bromure de glycopyrronium) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM. La Commission souligne que la prise en charge en ville, et non uniquement à l'hôpital, faciliterait l'accès au médicament.

➔ Taux de remboursement : 30 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que RYBRILA comme SIALANAR, spécialités à base de bromure de glycopyrronium, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la sialorrhée sévère chez l'enfant à partir de 3 ans et l'adolescent.

5.5 Population cible

La population cible de RYBRILA est constituée par les enfants de plus de 3 ans et les adolescents atteints de troubles neurologiques chroniques et ayant une sialorrhée sévère. Elle est similaire à celle de SIALANAR, estimée comprise entre 1 200 à 1 500 enfants. Il n'y a pas de donnée nouvelle susceptible de modifier cette estimation.

La population cible de RYBRILA dans la sialorrhée sévère de l'enfant de plus de 3 ans et l'adolescent est estimée comprise entre 1500 et 2000 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission souligne que la mise à disposition de RYBRILA (bromure de glycopyrronium) sous une forme galénique liquide est notamment adaptée aux jeunes enfants ; il existe un risque de fausse route chez certains patients ayant des troubles de la déglutition comme pour SIALANAR.

La mise à disposition d'un dosage deux fois plus faible que celui de SIALANAR est utile pour ajuster la posologie du bromure de glycopyrronium chez les enfants entre 10 et 20 kg lors de l'instauration du traitement.

RYBRILA 160 µg/ml, 22 mars 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr