

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS****glycopyrronium (bromure de)  
SIALANAR 320 µg/mL,****solution buvable****Modification des conditions de l'inscription****Adopté par la Commission de la transparence le 28 février 2024**

- Sialorrhée sévère
- Adolescent / Enfant (≥ 3 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement 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 »**

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>        | <p>La spécialité SIALANAR (bromure de glycopyrronium) est un traitement de 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.</p> <p>Cependant, la Commission souligne que la mise en œuvre de la rééducation doit tenir compte de l'évaluation clinique du patient (âge, importance du trouble, capacités, etc.).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>                  | <b>IMPORTANT</b> dans le périmètre de l'AMM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>              | Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b> | <p><b>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.</b></p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– de la démonstration de la supériorité du bromure de glycopyrronium <i>versus</i> placebo :<ul style="list-style-type: none"><li>• sur la variation du score DIS au 84<sup>ème</sup> jour de traitement par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal), avec une variation moyenne de -25,5 points <i>versus</i> -8,8 points (<math>p &lt; 0,001</math>),</li><li>• sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment en termes de proportion de répondants et d'impact sur le bavage aux 84<sup>ème</sup> et 28<sup>ème</sup> jours de traitement,</li></ul></li><li>– des données d'efficacité robustes <i>versus</i> placebo limitées à une durée de 12 semaines, dans un contexte de pathologie chronique, et des données</li></ul> |

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | <p>de suivi à long terme non comparatives suggérant une persistance de l'effet thérapeutique jusqu'à 252 jours de traitement,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– du besoin médical insuffisamment couvert dans un contexte d'usage hors AMM de spécialités non autorisées en pédiatrie,</li> <li>– de l'absence de donnée sur la possibilité de retraitement,</li> <li>– de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie, faute de données robustes,</li> <li>– du profil de tolérance du bromure de glycopyrronium chez l'enfant et l'adolescent marqué par des événements indésirables anticholinergiques typiques connus,</li> </ul> <p><b>la Commission considère que SIALANAR (bromure de glycopyrronium) 320 µg/mL, solution buvable, apporte une amélioration du service médical rendu (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du 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.</b></p> |
| <b>Population cible</b>              | La population cible est estimée entre 1 500 et 2000 patients.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Recommandations particulières</b> | Compte-tenu du besoin médical insuffisamment couvert au regard du faible nombre d'alternatives médicamenteuses disposant d'une AMM incitant à un mésusage (notamment l'utilisation hors AMM de scopolamine ou d'atropine), la Commission souligne la nécessité de mettre à disposition les spécialités à base de bromure de glycopyrronium en ville.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

# Sommaire

---

|           |                                                                                            |           |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Contexte</b>                                                                            | <b>4</b>  |
| <b>2.</b> | <b>Environnement médical</b>                                                               | <b>5</b>  |
| 2.1       | Généralités sur la maladie ou l'affection concernée                                        | 5         |
| 2.2       | Prise en charge actuelle                                                                   | 5         |
| 2.3       | Couverture du besoin médical                                                               | 7         |
| <b>3.</b> | <b>Synthèse des données</b>                                                                | <b>7</b>  |
| 3.1       | Données disponibles                                                                        | 7         |
| 3.2       | Synthèse des données d'efficacité                                                          | 8         |
| 3.2.1     | Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 03/10/2018) | 8         |
| 3.2.2     | Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation                    | 10        |
| 3.3       | Profil de tolérance                                                                        | 14        |
| 3.3.1     | Données cliniques                                                                          | 14        |
| 3.3.2     | Données du PGR/PSUR                                                                        | 15        |
| 3.4       | Modification du parcours de soins                                                          | 16        |
| <b>4.</b> | <b>Discussion</b>                                                                          | <b>16</b> |
| <b>5.</b> | <b>Conclusions de la Commission de la Transparence</b>                                     | <b>18</b> |
| 5.1       | Place du médicament dans la stratégie thérapeutique                                        | 18        |
| 5.2       | Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu                              | 18        |
| 5.3       | Service Médical Rendu                                                                      | 18        |
| 5.4       | Amélioration du Service Médical Rendu                                                      | 19        |
| 5.5       | Population cible                                                                           | 20        |
| 5.6       | Autres recommandations de la Commission                                                    | 20        |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Février 2024

# 1. Contexte

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Résumé du motif d'évaluation               | <b>Modification des conditions d'inscription</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Précisions                                 | Il s'agit d'une demande de réévaluation à la demande du laboratoire du SMR, de l'ISP, de l'ASMR et des comparateurs cliniquement pertinents.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| DCI (code ATC)<br>Présentations concernées | glycopyrronium (A03AB02)<br><b>SIALANAR 320 µg/mL, solution buvable</b><br>– 1 flacon de 250 mL (CIP : 34009 301 460 1 9)<br>– 1 flacon de 60 mL (CIP : non attribué)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Listes concernées                          | Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)<br>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Laboratoire                                | Laboratoire EURODEP PHARMA (Exploitant)<br>Laboratoire PROVECA (Titulaire)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Indication concernée par l'évaluation      | <b>Indication de l'AMM : « 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 »</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché)   | Date initiale (procédure centralisée) : 15/09/2016<br>Spécificités : PUMA<br>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Conditions et statuts                      | <b>Conditions de prescription et de délivrance</b><br>– Liste I<br>– Prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en neurologie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Posologie dans l'indication évaluée        | Posologie initiale de 12,8 µg/kg par dose trois fois par jour, puis augmentation d'environ 12,8 µg/kg tous les 7 jours (en fonction de l'efficacité et des effets indésirables), jusqu'à une dose individuelle maximale de 64 µg/kg de poids corporel de glycopyrronium ou 6 mL, trois fois par jour ; la posologie la plus faible étant retenue.<br>Pour plus de précisions, cf rubrique 4.2. du RCP.                                                                                                                                                                            |
| Classe pharmacothérapeutique               | Il s'agit d'un anticholinergique de synthèse (ammoniums quaternaires anti-muscariniques).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Information au niveau international        | Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :<br>– Pour l'Europe : pris en charge dans l'indication AMM en Allemagne, Italie, Pays-Bas, Luxembourg, Irlande, Norvège, Suède et Royaume-Uni, et en cours de prise en charge dans l'indication AMM en Belgique.<br>– Pour les Etats-Unis : « 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) » (libellé non superposable). |
| Rappel des évaluations précédentes         | La Commission a déjà évalué la spécialité SIALANAR (glycopyrronium) 320 µg/mL, solution buvable dans l'indication suivante « 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 » et lui a octroyé un SMR modéré uniquement 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 et un ASMR V dans la prise en charge de la sialorrhée sévère de l'enfant à partir de 3 ans et l'adolescent (avis du 03/10/2018 <sup>1</sup> ).                                                                                                                                                                        |
| <b>Evaluation par la Commission</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 17 janvier 2024.</li> <li>• Date d'audition du laboratoire : 28 février 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui (contributions écrites, associations AFSA et ARAIMC)</li> <li>– Expertise externe : Non</li> </ul> |

## 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 orofaciale. 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, etc., impactant la qualité de vie.

Selon les recommandations françaises 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)<sup>2</sup>, 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 fréquence de bavage chez les enfants atteints de paralysie cérébrale est de 40%, dont 15% de cas sévères.

### 2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge doit être précoce. Elle inclut en premier lieu la rééducation (stimulations axées autour de l'éveil/plaisir, stimulations intra-buccales, exercices bucco-faciaux, etc.), par l'intermédiaire d'un orthophoniste et avec une implication de l'entourage. Les recommandations validées par la SFERHE conseillent d'attendre un an après l'instauration de la rééducation avant d'envisager d'autres types d'action<sup>2</sup> ; l'offre de soins est néanmoins actuellement limitée.

<sup>1</sup> Avis de la Commission de la Transparence de SIALANAR (glycopyrronium) du 03/10/2018. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16916\\_SIALANAR\\_INS\\_%20Avis%201\\_CT16916.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16916_SIALANAR_INS_%20Avis%201_CT16916.pdf) (consulté en ligne le 31/10/2023).

<sup>2</sup> 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

En deuxième intention, après échec d'une rééducation adéquate et suffisamment longue, un traitement médicamenteux peut être envisagé. Il peut faire appel aux spécialités à base de bromure de glycopyrronium disposant d'une AMM 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 :

- la spécialité SIALANAR (bromure de glycopyrronium, solution buvable), objet du présent avis. La Commission a rendu un avis favorable le 3 octobre 2018<sup>1</sup> 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 un périmètre restreint de l'indication AMM, à savoir « 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 ». La Commission a considéré que le SMR était modéré et a octroyé une ASMR V dans la prise en charge. A ce jour, cette spécialité n'est inscrite qu'aux collectivités.
- la spécialité RYBRILA (bromure de glycopyrronium, solution buvable). La Commission a rendu 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 le 22 mars 2023<sup>3</sup> dans l'indication AMM. La Commission a considéré que le SMR était modéré et a octroyé une ASMR V dans la prise en charge de la sialorrhée sévère de l'enfant à partir de 3 ans et l'adolescent. A ce jour, cette spécialité n'est pas prise en charge par la solidarité nationale.

D'autres médicaments sont également utilisés en pratique clinique :

- la spécialité SCOPODERM TTS 1 mg/72 heures (scopolamine, dispositif transdermique), dispose d'une AMM chez l'adulte uniquement 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 semble difficilement accessible. 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 (hors AMM). Le plus souvent, en l'absence de forme galénique adaptée, 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 indésirables comme la constipation et l'assèchement des muqueuses, ce qui présente un problème en cas d'infection pulmonaire. La douleur et 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 botulinique 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 (en injection tous les 3 mois et nécessairement par une équipe expérimentée, en pratique traitement difficilement accessible).
- La spécialité XEOMIN (toxine botulinique de type A, poudre pour solution injectable) a obtenu une extension d'indication le 21 février 2022 pour le « traitement symptomatique chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et pesant  $\geq$  12kg de la sialorrhée chronique due à des troubles neurologiques du développement » mais n'a pas été évaluée par la Commission à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement dans cette indication par le laboratoire (laboratoires MERZ).

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### ➔ Traitements médicamenteux

<sup>3</sup> Avis de la Commission de la Transparence de RYBRILA (bromure de glycopyrronium) du 23/03/2023. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20095\\_RYBRILA\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT20095.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20095_RYBRILA_PIC_INS_AvisDef_CT20095.pdf) (consulté en ligne le 31/10/2023).

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

| NOM (DCI)<br>Laboratoire                                                | Indication de l'AMM                                                                                                                                                                         | Date de<br>l'avis           | SMR                   | ASMR                            |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| <b>Anticholinergique de synthèse</b>                                    |                                                                                                                                                                                             |                             |                       |                                 |
| RYBRILA, solution<br>buvable (bromure<br>de glycopyrronium)<br>BIOCODEX | Traitement symptomatique de la sialorrhée sévère (salivation pathologique chronique) chez les <b>enfants et adolescents de 3 ans et plus</b> souffrant de troubles neurologiques chroniques | 22/03/2023<br>(inscription) | Modéré<br>(pas d'ISP) | ASMR V dans la prise en charge. |

La spécialité XEOMIN (toxine botulinique de type A, poudre pour solution injectable par voie intraglandulaire) a obtenu une extension d'indication le 21 février 2022 pour le « traitement symptomatique chez les **enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans** et pesant  $\geq 12\text{kg}$  de la sialorrhée chronique due à des troubles neurologiques du développement » mais n'a pas été évaluée par la Commission à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement dans cette indication par le laboratoire (laboratoire MERZ).

La spécialité SCOPODERM TTS (scopolamine, dispositif transdermique), dispose d'une AMM chez l'adulte uniquement dans le « traitement en soins palliatifs des râles agoniques liés à l'encombrement des voies aériennes supérieures par excès de sécrétions salivaires ». 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 (hors AMM)**<sup>4</sup>.

➔ **Traitements non-médicamenteux**

- La rééducation (stimulation axée autour de l'éveil/plaisir, stimulation intra-buccale et exercices bucco-faciaux, etc.) est le traitement de première intention,
- La chirurgie (ablation des glandes salivaires, dérivation ou ligature des canaux de Wharton (sous-maxillaires) et de Sténon (parotides)) est un traitement de recours.

### 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert par les alternatives disponibles.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

Pour rappel, en accord avec l'EMA dans le cadre du plan de développement pédiatrique, l'AMM de SIALANAR (bromure de glycopyrronium) a été principalement obtenue sur la base des données d'une autre spécialité à base de bromure de glycopyrronium disposant d'une AMM pédiatrique aux USA

<sup>4</sup> 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



depuis 2010, la spécialité CUPVOSA<sup>5</sup> (laboratoire MERZ). Aucune étude clinique n'avait été réalisée avec la spécialité SIALANAR (bromure de glycopyrronium).

Lors de l'examen initial de la spécialité SIALANAR (bromure de glycopyrronium) 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, ont été fournies :

- une étude de pharmacocinétique (étude PRO/GLY/001) réalisée dans la population adulte (et non pédiatrique) qui avait pour objectif de comparer la bioéquivalence de SIALANAR (bromure de glycopyrronium) et de CUPVOSA (bromure de glycopyrronium),
- deux études cliniques ayant évalué CUPVOSA (bromure de glycopyrronium), l'une en double aveugle *versus* placebo d'une durée de 8 semaines (Zeller 2012a<sup>6</sup>) et l'autre non comparative d'une durée de 24 semaines (Zeller 2012b<sup>7</sup>),
- une étude clinique ayant évalué une autre spécialité à base de bromure de glycopyrronium (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 2000<sup>8</sup>).

Les principaux résultats de ces études déjà examinées dans l'avis du 03 octobre 2018<sup>9</sup> sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation reposent sur une étude clinique de phase IV (étude SALIVA) comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du bromure de glycopyrronium associée à la prise en charge standard en France (rééducation) par rapport au placebo associée à la prise en charge standard chez des enfants et des adolescents âgés de 3 à 17 ans atteints de sialorrhée sévère liée à des troubles neurologiques chroniques pendant 3 mois.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 03/10/2018<sup>10</sup>)

#### « 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

<sup>5</sup> "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)"

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

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

<sup>9</sup> Avis de la Commission de la Transparence de SIALANAR (glycopyrronium) du 03/10/2018. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16916\\_SIALANAR\\_INS\\_%20Avis%201\\_CT16916.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16916_SIALANAR_INS_%20Avis%201_CT16916.pdf) (consulté en ligne le 31/10/2023).

<sup>10</sup> Avis de la Commission de la Transparence de SIALANAR (glycopyrronium) du 03/10/2018. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16916\\_SIALANAR\\_INS\\_%20Avis%201\\_CT16916.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16916_SIALANAR_INS_%20Avis%201_CT16916.pdf) (consulté en ligne le 31/10/2023).



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 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  $\geq 3$  points sur l'échelle de salivation de Teacher modifiée (*modified Teacher's Drooling Scale*, mTDS). 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 Française. 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'efficacité<sup>14</sup>). 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).

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 g 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 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 ,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 g) 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. Au final dans les 2 groupes l'intervalle des doses exprimées en mg/g 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 téléphoniques hebdomadaires, 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 2012<sup>11</sup> 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. »

### **3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation**

**Etude de phase IV versus placebo, en addition à la prise en charge standard pendant 3 mois (étude SALIVA)**

#### **Objectif et schéma de l'étude**

Il s'agit d'une étude de phase IV, comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du bromure de glycopyrronium associée à la prise en charge standard en France (rééducation) par rapport au placebo associé à la prise en charge standard chez des enfants et des adolescents âgés de 3 à 17 ans atteints de sialorrhée sévère liée à des troubles neurologiques chroniques pendant 3 mois.

Cette étude comportait 2 phases :

- une phase randomisée en double-aveugle de 3 mois, durant laquelle les patients recevaient le bromure de glycopyrronium ou le placebo associé à la prise en charge standard (rééducation),
- une phase d'extension en ouvert d'une durée de 6 mois durant laquelle l'ensemble des patients recevaient le bromure de glycopyrronium.

L'étude a débuté le 03/06/2021 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 08/03/2023.

#### **Traitements reçus**

Au cours de la période en double-aveugle, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir 3 fois par jour par voie orale pendant 3 mois, en plus de la prise en charge standard (rééducation, incluant stimulation intrabuccale et exercices oraux faciaux) :

<sup>11</sup> 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.

- Groupe glycopyrronium (N = 44 patients) : bromure de glycopyrronium à la dose de 320 µg/mL, sous forme de solution buvable,
- Groupe placebo (N = 43 patients) : placebo, sous forme de solution buvable.

Le schéma d'administration comportait une phase de titration jusqu'à cinq semaines (4 augmentations possibles) : les patients recevaient une première dose selon le poids corporel, trois fois par jour, avec une augmentation de dose tous les 7 jours jusqu'à une dose individuelle optimale, selon l'efficacité et la tolérance (posologie maximale de 64 µg/kg de poids corporel ou 6 mL trois fois par jour). Une adaptation posologique pour les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée était réalisée (réduction de dose de 30%).

Au cours de la phase d'extension, les patients recevaient du bromure de glycopyrronium à la dose de 320 µg/mL, sous forme de solution buvable, trois fois par jour pendant 6 mois.

Les traitements concomitants suivants n'étaient pas autorisés au cours de l'étude : chlorure de potassium en forme orale, autres anticholinergiques (exemple, scopolamine), toxine botulinique injectable et chirurgie pour bavage.

## Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal a été la variation du score *Drooling Impact Scale*<sup>12</sup> (DIS) au 84<sup>ème</sup> jour de traitement par rapport à l'inclusion, dans la population ITT<sup>13</sup>.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha ont été (dans l'ordre hiérarchique), dans la population ITT :

1. la proportion de répondeurs au traitement au 84<sup>ème</sup> jour de traitement, définie par une amélioration du score DIS  $\geq 13,6$  points,
2. la variation du score DIS au 28<sup>ème</sup> jour de traitement par rapport à l'inclusion,
3. la proportion de répondeurs au traitement au 28<sup>ème</sup> jour de traitement, définie par une amélioration du score DIS  $\geq 13,6$  points
4. la proportion de bons répondeurs au traitement au 84<sup>ème</sup> jour de traitement, définie par une amélioration du score DIS  $\geq 28$  points,
5. la variation du nombre de bavoirs ou de vêtements utilisés par jour au cours des 7 derniers jours au 84<sup>ème</sup> jour de traitement, évaluée à l'aide de l'item 3 du score DIS,
6. la variation du nombre de bavoirs ou de vêtements utilisés par jour au cours des 7 derniers jours au 28<sup>ème</sup> jour de traitement, évaluée à l'aide de l'item 3 du score DIS.

## Population de l'étude

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 3 ans à moins de 18 ans, atteints d'un trouble neurologique chronique (tels que polyhandicap, paralysie cérébrale, syndrome d'Angelman, syndrome de Rett, épilepsie, sclérose latérale amyotrophique et retard mental), avec un diagnostic de sialorrhée sévère liée au trouble neurologique chronique évaluée par l'échelle de salivation *Teachers Drooling Scale*<sup>14</sup> (mTDS) modifiée avec un score  $\geq 6$ , un score DIS  $\geq 50$ , avec un poids corporel  $\geq 13$  kg, ayant reçu au moins 3 mois de prise en charge standard non-médicamenteuse (rééducation par stimulation

<sup>12</sup> L'échelle *Drooling Impact Scale* (DIS) est un questionnaire spécifique administré par le clinicien évaluant l'impact de la sialorrhée chez les enfants avec des troubles du développement. Il est composé de 10 items renseignés sur une échelle visuelle analogique (0 à 10) aboutissant à un score total variant de 0 (pas d'impact) à 100 (impact majeur).

<sup>13</sup> La population ITT correspond à l'ensemble des patients randomisés dans la phase de traitement en double-aveugle.

<sup>14</sup> L'échelle *Teachers Drooling Scale* (mTDS) est un questionnaire administré par le clinicien évaluant la sévérité et la fréquence de la sialorrhée après les mesures de contrôle de la salive. Il est composé d'une unique question scorée de 1 (pas de sialorrhée) à 9 (sialorrhée profuse).

de la zone orofaciale ou exercices bucco-faciaux) et une salivation stable au cours des 4 dernières semaines.

Un total de 87 patients a été randomisé dans la phase en double-aveugle, dont 44 patients dans le groupe glycopyrronium et 43 patients dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT ; aucune stratification du tirage au sort n'a été effectuée. Un total de 13,6% (6/44) des patients du groupe glycopyrronium a prématurément arrêté la phase en double-aveugle, principalement pour événement indésirable (83,3%) et retrait du consentement (16,7%) contre 7,0% (3/43) des patients du groupe placebo, la totalité pour retrait du consentement.

Un total de 74 patients est entré dans la phase d'extension (37 dans chacun des groupes ex-glycopyrronium et ex-placebo) et 12,2% (9/74) ont arrêté la phase d'extension, principalement pour événement indésirable (77,8%).

Les principales caractéristiques des patients étaient similaires entre les 2 groupes à l'exception :

- du sexe : il y avait plus de garçons dans le groupe glycopyrronium que dans le groupe placebo (61,4% *versus* 41,9%),
- des troubles neurologiques : il y avait moins de patients avec une paralysie cérébrale dans le groupe glycopyrronium que dans le groupe placebo (43,2% *versus* 55,8%).

L'âge médian des patients de l'étude était de 9,9 ans (min-max : 3,4-17,7 ans), 51,7% étaient des garçons et le poids moyen (ET) était de 30,2 (14,2) kg. Parmi eux, 31,0% (27/87) étaient âgés de plus de 10 ans à 15 ans, 29,9% (26/87) de plus de 7 ans à 10 ans, 20,7% (18/87) de 7 ans et moins, et 18,4% (16/87) de plus de 15 ans. Aucun patient n'avait d'insuffisance rénale.

Concernant les troubles neurologiques, 49,4% (43/87) des patients avaient une paralysie cérébrale, 35,6% (31/87) des troubles neurologiques autres, 32,2% (28/87) une épilepsie et 29,9% (26/87) un retard mental. Le délai médian depuis le diagnostic des troubles neurologiques était de 8,8 ans (min-max : 3,1-17,1 ans).

A l'inclusion, 88,5% (77/87) des patients avaient un score mTDS compris entre 8 et 9, correspondant à une sialorrhée profuse, et 11,5% (10/87) un score mTDS compris entre 6 et 7, correspondant à une sialorrhée sévère. Le score moyen (ET) DIS des patients du groupe glycopyrronium était de 69,6 (11,9) points et de 71,8 (12,5) points pour les patients du groupe placebo. Le score moyen (ET) de l'item 3 du score DIS était de 5,8 (2,6) points dans le groupe glycopyrronium et de 5,7 (2,5) points dans le groupe placebo.

La totalité (100,0%) des patients a eu recours à une rééducation orale antérieure. A l'inclusion, 74,7% (65/87) des patients poursuivaient la rééducation orale, reposant dans 76,9% (50/87) des cas sur l'orthophonie, dans 36,9% (24/87) des cas sur la réadaptation oro-motrice et dans 35,4% (23/87) des cas sur la stimulation sensorielle. Le délai médian entre le début de la rééducation orale et la prescription du traitement de l'étude était de 4,5 ans (min-max : 0,5-16,5 ans). Pour les patients ayant arrêté la rééducation orale à l'inclusion (25,3%), les motifs principaux d'arrêt étaient les suivants : efficacité insuffisante (40,9%), difficulté de suivi de la rééducation (27,3%), autre raison (22,7%) et manque de professionnels de santé qualifiés (18,2%). En médiane, la rééducation orale avait été suivie pendant 2 ans (min-max : 0,2-8,6 ans) et arrêtée depuis 3,3 ans (min-max : 0,2-11,1 ans).

Un total de 63,2% (55/87) des patients avait reçu au moins un traitement médicamenteux antérieur de l'hypersialorrhée (68,2% (30/44) des patients dans le groupe glycopyrronium et 58,1% (25/43) dans le groupe placebo). Dans 56,3% (49/87) des cas, les patients avaient reçu de la scopolamine sous forme de patch (SCOPODERM), durant 1 an en médiane (min-max : 0-9,7 ans) et principalement (46,9%) à la posologie d'un demi-patch. Dans 29,9% (26/87) des cas, les patients avaient reçu de la toxine botulinique sous forme injectable, durant 0,7 an en médiane (min-max : 0-5,6 ans). Dans 3,4% (3/87) des cas, les

patients avaient eu une chirurgie (sans plus de précision) et dans 2,3% (2/87) des cas, les patients avaient reçu d'autres traitements antérieurs, dont la scopolamine injectable administrée par voie orale et du trihexyphénidyle (ARTANE).

Au cours de l'étude, 3,1% (2/65) des patients ont arrêté la rééducation, pour difficulté de suivi de la rééducation et manque de professionnels de santé qualifiés (50,0% chacun) et 3,1% (2/65) ont changé de type de rééducation orale (ajout ou suppression de techniques) aux 7<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup> jours de traitement, mais également de fréquence (diminution de la fréquence) au 21<sup>ème</sup> jour de traitement.

A l'inclusion, 74,7% (65/87) des patients de l'étude recevaient au moins un traitement concomitant, majoritairement des antiépileptiques (63,1%), un traitement de la constipation (41,5%) et des psychotropes (38,5%).

Au cours de la phase en double-aveugle, la dose initiale (J0) moyenne (ET) de glycopyrronium reçue par les patients était de 1,2 (0,5) mL, contre une dose finale (J84) moyenne (ET) de 3,7 (1,9) mL. Une modification de dose (autre que la titration) est survenue dans 12,6% (11/87) des cas (9,1% (4/44) dans le groupe glycopyrronium et 16,3% (7/43) dans le groupe placebo), majoritairement pour EI (100% *versus* 42,9%), manque d'efficacité (50,0% *versus* 57,1%) et autres motifs (25,0% *versus* 14,3%). Une interruption temporaire du traitement a été observée au cours des 84 jours dans 12,6% (11/87) des cas : 15,9% (7/44) dans le groupe glycopyrronium et 9,3% (4/43) dans le groupe placebo, majoritairement pour EI (100% *versus* 75%) ou autres motifs (0% *versus* 25%). Un arrêt de l'étude a été observé dans 12,6% (11/87) des cas, dont 15,9% (7/44) dans le groupe glycopyrronium et 9,3% (4/43) dans le groupe placebo, majoritairement pour événement indésirable (100% *versus* 50%), retrait du consentement (0% *versus* 50%) et manque d'efficacité (0% *versus* 25%).

Au cours de la phase d'extension, la dose initiale (J84) moyenne (ET) de glycopyrronium reçue par les patients était de 1,2 (0,5) mL, contre une dose finale (J252) moyenne (ET) de 4,5 (1,4) mL. Une modification de dose (autre que la titration) est survenue dans 20,3% (15/74) des cas, majoritairement pour manque d'efficacité (46,7%), EI (40,0%), autres motifs (33,3%) et facteur personnel (13,3%). Un total de 14,9% (11/74) des patients a eu une diminution de dose et 13,5% (10/74) une augmentation de dose.

### Résultat sur le critère de jugement principal

Au 84<sup>ème</sup> jour de traitement, le score moyen (ET) DIS était 44,1 (24,3) points pour le groupe glycopyrronium *versus* 63,0 (24,8) points pour le groupe placebo.

La supériorité du glycopyrronium par rapport au placebo a été démontrée sur la variation du score DIS au 84<sup>ème</sup> jour de traitement par rapport à l'inclusion, avec une variation moyenne (ET) de -25,5 (23,1) points *versus* -8,8 (20,1) points ( $p < 0,001$ ).

### Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion du risque alpha

La supériorité du bromure de glycopyrronium par rapport au placebo ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, les analyses ont été poursuivies sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

La supériorité du bromure de glycopyrronium par rapport au placebo a été démontrée sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés (dans l'ordre hiérarchique) :

1. Proportion de réponders au traitement au 84<sup>ème</sup> jour de traitement, définie par une amélioration du score DIS  $\geq 13,6$  points : 63,6% (28/44) *versus* 34,9% (15/43) ;  $p < 0,01$ ,
2. Variation du score DIS au 28<sup>ème</sup> jour de traitement par rapport à l'inclusion : variation moyenne (ET) de -24,9 (23,3) points *versus* -8,9 (17,8) points ;  $p < 0,01$ ,



3. Proportion de répondeurs au traitement au 28<sup>ème</sup> jour de traitement, définie par une amélioration du score DIS  $\geq 13,6$  points : 61,4% (27/44) *versus* 27,9% (12/43) ;  $p < 0,01$ ,
4. Proportion de bons répondeurs au traitement au 84<sup>ème</sup> jour de traitement, définie par une amélioration du score DIS  $\geq 28$  points : 52,3% (23/44) *versus* 16,3% (7/43) ;  $p < 0,001$ ,
5. Variation du nombre de bavoirs ou de vêtements utilisés par jour au cours des 7 derniers jours au 84<sup>ème</sup> jour de traitement : variation moyenne (ET) de -2,2 (2,4) *versus* -0,4 (2,3) ;  $p < 0,01$ ,  
Au 84<sup>ème</sup> jour de traitement, le score moyen (ET) de l'item 3 du score DIS était de 3,6 (2,9) dans le groupe glycopyrronium et de 5,3 (3,3) dans le groupe placebo.
6. Variation du nombre de bavoirs ou de vêtements utilisés par jour au cours des 7 derniers jours au 28<sup>ème</sup> jour de traitement : variation moyenne (ET) de -2,3 (2,8) *versus* -0,8 (2,2) ;  $p = 0,02$ .  
Au 28<sup>ème</sup> jour de traitement, le score moyen (ET) de l'item 3 du score DIS était de 3,6 (2,7) dans le groupe glycopyrronium et de 4,9 (2,8) dans le groupe placebo.

Les résultats d'efficacité de la phase d'extension ne sont présentés qu'à titre indicatif car exploratoires. Au 252<sup>ème</sup> jour de traitement par rapport à l'inclusion (J0), la proportion de répondeurs était de 81,1% (30/37) respectivement dans le groupe ex-glycopyrronium et dans le groupe ex-placebo, et la proportion de bons répondeurs était de 70,3% (26/37) dans le groupe ex-glycopyrronium et 62,2% (23/37) dans le groupe ex-placebo, avec une variation moyenne (ET) du score DIS par rapport à l'inclusion respectivement de -37,2 (22,6) points et -34,4 (24) points.

## Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SALIVA dans des analyses exploratoires à l'aide des items 9 et 10<sup>15</sup> de l'échelle DIS et de l'échelle non spécifique DISABKIDS<sup>16</sup>. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Données cliniques

#### 3.3.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 03/10/2018<sup>17</sup>)

« 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  $\geq 15\%$ . 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 (bromure de glycopyrronium) 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

<sup>15</sup> Les items 9 et 10 de l'échelle DIS correspondent aux questions suivantes : « 9. Dans quelle mesure le fait que votre enfant bavait a-t-il affecté sa vie ? » et « 10. Dans quelle mesure le fait que votre enfant bavait a-t-il affecté votre vie ou celle de votre famille ? ».

<sup>16</sup> L'échelle DISABKIDS est une échelle non spécifique évaluant la qualité de vie des enfants et des adolescents ayant une maladie chronique sur 3 dimensions (mentale, sociale et physique) par les patients et les parents/aidants. Le score total varie de 0 (nulle) à 100 (très bonne).

<sup>17</sup> Avis de la Commission de la Transparence de SIALANAR (glycopyrronium) du 03/10/2018. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16916\\_SIALANAR\\_INS\\_%20Avis%201\\_CT16916.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16916_SIALANAR_INS_%20Avis%201_CT16916.pdf) (consulté en ligne le 31/10/2023).



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. ».

3.3.1.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation : étude de phase IV *versus* placebo, en addition à la prise en charge standard pendant 3 mois (étude SALIVA)

Au total, les patients du groupe ex-glycopyrronium ont été exposés au traitement pendant 251 jours en médiane (min-max : 98-292 jours) et ceux du groupe ex-placebo pendant 167 jours en médiane (min-max : 10-196 jours).

Phase en double aveugle (J0 à J84)

Au cours de la phase de la phase en double-aveugle, les patients ont été exposés au traitement pendant 84 jours en médiane (min-max : 3-84 jours).

Les EI plus fréquemment observés avec le bromure de glycopyrronium qu'avec le placebo ont été des effets anticholinergiques typiques : sécheresse buccale, constipation, vomissements, rétention urinaire, et congestion nasale.

Phase d'extension (J84 à J252)

Un total de 68,9% (51/74) des patients a eu au moins un EI, dont 51,4% (19/37) dans le groupe ex-glycopyrronium et 86,5% (32/37) dans le groupe ex-placebo. Les EI les plus fréquemment observés étaient respectivement : constipation (13,5% *versus* 40,5%), rhinopharyngite (10,8% *versus* 8,1%), vomissements (8,1% *versus* 10,8%), diarrhées (5,4% *versus* 13,5%) et laryngite (5,4% *versus* 5,4%).

Un total de 6,8% (5/74) des patients a eu au moins un EI grave (EIG), dont 5,4% (2/37) dans le groupe ex-glycopyrronium (pyélonéphrite et épilepsie) et 8,1% (3/37) dans le groupe ex-placebo (fièvre, infection du tractus urinaire et épilepsie). Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au traitement.

Un total de 8,1% (6/74) des patients a eu au moins un EI considéré comme lié au traitement entraînant l'arrêt de l'étude, avec 5,4% (2/37) dans le groupe ex-glycopyrronium (diarrhée et anxiété) et 10,8% (4/37) dans le groupe ex-placebo (épilepsie, fécalome, agitation, diarrhées, impétigo et rhinite).

Aucun décès n'a été rapporté au cours de la phase d'extension.

3.3.2 Données du PGR/PSUR

Plan de Gestion de Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de SIALANAR (bromure de glycopyrronium, version 3.4 du 10/05/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Risques importants identifiés | Aucun                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Risques importants potentiels | <div>– Effets anticholinergiques dus à une erreur de dosage</div> <ul style="list-style-type: none"><li>• Constipation</li><li>• Rétention urinaire</li><li>• Pneumonie</li><li>• Bouffées vasomotrices</li><li>• Troubles cardiaques</li><li>• Caries dentaires</li><li>• Effets sur le système nerveux central</li></ul> |
| Informations manquantes       | Aucun                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Depuis la précédente évaluation par la Commission, les risques suivants ont été supprimés du PGR :

- risques importants identifiés : traitement des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min./1,73m<sup>2</sup>), y compris ceux ayant une maladie rénale en phase terminale nécessitant une dialyse, utilisation hors AMM chez les enfants atteints de sialorrhée légère à modérée\*, interaction avec d'autres médicaments et surdosage comprenant un surdosage involontaire dû à une seringue de 8 mL (regroupé dans le risque « effets anticholinergiques dus à une erreur de dosage »),
- informations manquantes : utilisation chez les patients présentant une barrière hémato-encéphalique compromise, utilisation chez les enfants de moins de 3 ans\* et tolérance à long terme au-delà de 24 semaines\*.

A noter que l'étude observationnelle sur l'utilisation des médicaments prévue au PGR (*Drug Utilisation Study, DUS*) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des activités de minimisation des risques, notamment le matériel éducatif pour l'ajustement des doses du bromure de glycopyrronium en réponse à l'apparition d'EI de type anticholinergiques a été réalisée. Les résultats de cette étude n'ont pas mis en évidence de signal en termes de tolérance ou de procédure de minimisation des risques. Le PRAC a ainsi accepté de retirer l'étude DUS du PGR.

### **Periodic safety update report (PSUR)**

Le laboratoire a également fourni les données de pharmacovigilance du PSUR du bromure de glycopyrronium couvrant la période du 15 septembre 2022 au 14 septembre 2023.

Aucun nouveau signal n'a été observé au cours de cette période.

## **3.4 Modification du parcours de soins**

### **Commodité d'emploi**

La spécialité SIALANAR (bromure de glycopyrronium) est disponible sous forme de solution buvable, adaptée à une administration aux jeunes enfants (à partir de 3 ans) et administrable en dose-poids 3 fois par jour. A noter que SIALANAR (bromure de glycopyrronium) dispose d'un dosage deux fois plus élevé que celui de RYBRILA (bromure de glycopyrronium) nécessitant un ajustement posologique en cas de changement de traitement.

## **4. Discussion**

Au total, SIALANAR (bromure de glycopyrronium) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude de phase IV randomisée (étude SALIVA) réalisée chez 87 enfants et adolescents âgés d'au moins 3 ans à moins de 18 ans atteints de sialorrhée sévère liée à des troubles neurologiques chroniques au cours d'une phase en double-aveugle de 3 mois :

- sur la variation du score DIS au 84<sup>ème</sup> jour de traitement par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal), avec une variation moyenne de -25,5 points *versus* -8,8 points ( $p < 0,001$ ).
- sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants (dans l'ordre hiérarchique) :
  - Proportion de répondeurs au traitement au 84<sup>ème</sup> jour de traitement (définis par une amélioration du score DIS  $\geq 13,6$  points) : 63,6% *versus* 34,9% ;  $p < 0,01$ ,
  - Variation du score DIS au 28<sup>ème</sup> jour de traitement par rapport à l'inclusion : variation moyenne de -24,9 points *versus* -8,9 points ;  $p < 0,01$ ,

- Proportion de répondeurs au traitement au 28<sup>ème</sup> jour de traitement (définis par une amélioration du score DIS  $\geq 13,6$  points) : 61,4% *versus* 27,9% ;  $p < 0,01$ ,
- Proportion de bons répondeurs au traitement au 84<sup>ème</sup> jour de traitement (définis par une amélioration du score DIS  $\geq 28$  points) : 52,3% *versus* 16,3% ;  $p < 0,001$ ,
- Variation du nombre de bavoirs ou de vêtements utilisés par jour au cours des 7 derniers jours au 84<sup>ème</sup> jour de traitement : variation moyenne de -2,2 *versus* -0,4 ;  $p < 0,01$ ,
- Variation du nombre de bavoirs ou de vêtements utilisés par jour au cours des 7 derniers jours au 28<sup>ème</sup> jour de traitement : variation moyenne de -2,3 *versus* -0,8 ;  $p = 0,02$ .

Au cours de la phase d'extension, au 252<sup>ème</sup> jour de traitement par rapport à l'inclusion (J0), la proportion de répondeurs était de 81,1% (30/37) respectivement dans le groupe ex-glycopyrronium et dans le groupe ex-placebo, et la proportion de bons répondeurs était de 70,3% (26/37) dans le groupe ex-glycopyrronium et 62,2% (23/37) dans le groupe ex-placebo, avec une variation moyenne (ET) du score DIS par rapport à l'inclusion respectivement de -37,2 (22,6) points et -34,4 (24) points.

Concernant la tolérance, les EI observés avec le bromure de glycopyrronium étaient similaires à ceux déjà connus (EI de type anticholinergiques typiques).

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- les données d'efficacité robustes *versus* placebo sont limitées à une durée de 12 semaines en double-aveugle, dans un contexte de pathologie chronique,
- la proportion de répondeurs à l'issue de la phase d'extension non comparative par rapport à l'inclusion a été de 81,1% (30/37) respectivement dans le groupe ex-glycopyrronium et dans le groupe ex-placebo, et la proportion de bons répondeurs était de 70,3% (26/37) dans le groupe ex-glycopyrronium et 62,2% (23/37) dans le groupe ex-placebo, suggérant une persistance de l'effet thérapeutique jusqu'à 252 jours de traitement. Le RCP recommande une utilisation à court terme et la plus courte possible de SIALANAR (bromure de glycopyrronium), compte-tenu des données de sécurité disponibles à long terme limitées et du risque potentiel de carcinogénicité incertain,
- l'absence de donnée d'efficacité en cas de retraitement des patients. Le RCP recommande une utilisation intermittente de SIALANAR (bromure de glycopyrronium),
- l'absence d'impact démontré sur la morbidité respiratoire (assèchement des bronches, pneumopathie d'inhalation, etc.).

**Compte tenu des données d'efficacité robustes *versus* placebo et des données de tolérance à court terme, il est attendu un impact supplémentaire de SIALANAR (bromure de glycopyrronium) sur la morbidité sur la proportion de répondeurs et sur le bavage ; mais sans impact démontré sur la morbidité respiratoire.**

**L'impact sur la qualité de vie n'est pas démontré, faute de données robustes.**

**L'impact sur l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré.**

## 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

La spécialité SIALANAR (bromure de glycopyrronium) est un traitement de 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.

Cependant, la Commission souligne que la mise en œuvre de la rééducation doit tenir compte de l'évaluation clinique du patient (âge, importance du trouble, capacités, etc.).

Les données de tolérance à long terme étant limitées, la durée d'utilisation doit être courte et intermittente. Si un traitement continu est nécessaire ou si le traitement est répété de façon intermittente, les bénéfices et les risques doivent être soigneusement évalués au cas par cas et le traitement doit être étroitement surveillé.

SIALANAR (bromure de glycopyrronium) ne doit pas être administré 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.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), le comparateur cliniquement pertinent (CCP) dans le périmètre retenu est la spécialité RYBRILA (bromure de glycopyrronium).

A noter que :

- compte-tenu de l'usage hors AMM de la scopolamine (spécialité SCOPODERM TTS, patch transdermique) chez l'enfant dès un an bien qu'autorisée uniquement chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, cette spécialité n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent,
- la toxine botulinique A (XEOMIN) dispose d'une AMM chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans dans le traitement symptomatique de la sialorrhée chronique. Cependant, le traitement repose sur des injections régulières (semestrielles) qui doivent être réalisées par une équipe expérimentée avec du matériel spécialisé, selon des procédures définies après échec, intolérance ou insuffisance des thérapeutiques médicamenteuses. Elle ne se situe donc pas au même stade de la stratégie thérapeutique que les anticholinergiques et n'est donc pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.

### 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 médicament à visée symptomatique.

- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 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 au regard des thérapies disponibles (cf. paragraphe 5.1).

#### ➔ 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 insuffisamment couvert,
- de la réponse supplémentaire partielle au besoin identifié en raison :
  - de l'impact supplémentaire démontré sur la morbidité sur la proportion de répondeurs et sur le bavage ; mais sans impact démontré sur la morbidité respiratoire et sur la qualité de vie faute de données robustes,
  - de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et/ou de vie,

SIALANAR (bromure de glycopyrronium) 320 µg/mL, solution buvable 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 SIALANAR (bromure de glycopyrronium) 320 µg/mL, solution buvable, est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de SIALANAR (bromure de glycopyrronium) 320 µg/mL, solution buvable 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 et aux posologies de l'AMM.**

#### ➔ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65%

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du bromure de glycopyrronium *versus* placebo :
  - sur la variation du score DIS au 84<sup>ème</sup> jour de traitement par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal), avec une variation moyenne de -25,5 points *versus* -8,8 points (p<0,001),
  - sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment en termes de proportion de répondeurs et d'impact sur le bavage aux 84<sup>ème</sup> et 28<sup>ème</sup> jours de traitement,
- des données d'efficacité robustes *versus* placebo limitées à une durée de 12 semaines, dans un contexte de pathologie chronique, et des données de suivi à long terme non comparatives suggérant une persistance de l'effet thérapeutique jusqu'à 252 jours de traitement,
- du besoin médical insuffisamment couvert dans un contexte d'usage hors AMM de spécialités non autorisées en pédiatrie,
- de l'absence de donnée sur la possibilité de retraitement,

- de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie, faute de données robustes,
- du profil de tolérance du bromure de glycopyrronium chez l'enfant et l'adolescent marqué par des événements indésirables anticholinergiques typiques connus,

la Commission considère que SIALANAR (bromure de glycopyrronium) 320 µg/mL, solution buvable, apporte une amélioration du service médical rendu (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du 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.

## 5.5 Population cible

La population cible de SIALANAR (bromure de glycopyrronium) est constituée par les enfants âgés de plus de 3 ans et les adolescents atteints de troubles neurologiques chroniques et ayant une sialorrhée sévère.

Il n'y a pas de nouvelles données disponibles susceptibles de modifier la population cible déjà estimée par la Commission lors de l'inscription de SIALANAR (bromure de glycopyrronium) (cf. avis de la Commission de la Transparence du 03/10/2018<sup>18</sup>).

**La population cible est estimée entre 1 500 et 2000 patients.**

## 5.6 Autres recommandations de la Commission

### ➔ Conditionnements

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 SIALANAR (bromure de glycopyrronium) sous une forme galénique liquide (solution buvable) est notamment adaptée aux jeunes enfants ; il existe un risque de fausse route chez certains patients ayant des troubles de la déglutition, comme pour RYBRILA (bromure de glycopyrronium).

### ➔ Autres demandes

Compte-tenu du besoin médical insuffisamment couvert au regard du faible nombre d'alternatives médicamenteuses disposant d'une AMM incitant à un mésusage (notamment l'utilisation hors AMM de scopolamine ou d'atropine), la Commission souligne la nécessité de mettre à disposition les spécialités à base de bromure de glycopyrronium en ville.

<sup>18</sup> Avis de la Commission de la Transparence de SIALANAR (glycopyrronium) du 03/10/2018. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16916\\_SIALANAR\\_INS\\_%20Avis%201\\_CT16916.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16916_SIALANAR_INS_%20Avis%201_CT16916.pdf) (consulté en ligne le 31/10/2023).