

AVIS DE LA COMMISSION

21 juillet 2004

SALAGEN 5 mg, comprimé
B/84

Laboratoires Novartis Pharma SAS

Pilocarpine

Liste I

Date de l'AMM : 14 décembre 1995, 25 novembre 2003

Motif de la demande : inscription Collectivités et Sécurité Sociale dans l'extension d'indication "Traitement des sécheresses buccales et oculaires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, en cas d'inefficacité des traitements locaux."

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Pilocarpine

1.2. Indication

- Hyposalies et xérostomies post-radiothérapeutiques chez l'adulte.
- Traitement des sécheresses buccales et oculaires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, en cas d'inefficacité des traitements locaux.

1.3. Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte.

Hyposalies et xérostomies post-radiothérapeutiques chez l'adulte :

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

La posologie peut être augmentée à 10 mg (2 comprimés) 3 fois par jour, après plusieurs semaines d'utilisation, en cas de réponse insuffisante au traitement, si la tolérance est acceptable.

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

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

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

Syndrome de Gougerot-Sjögren :

La posologie maximale est de 5 mg (1 comprimé), 4 fois par jour.

Le traitement doit être commencé par une dose faible de 5 mg (soit 1 comprimé). Cette dose sera augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une posologie quotidienne efficace pour le patient, soit 15 à 20 mg (3 à 4 comprimés) par jour.

Les comprimés seront avalés avec un verre d'eau au moment des repas et au coucher.

L'effet thérapeutique a été démontré après 6 semaines de traitement.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Aucun

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Substituts salivaires et lacrymaux
- Insert : LACRISERT, insert ophtalmique
- L'anétholtrithione est également utilisée :
SULFARLEM 12,5 mg, comprimés enrobés
(Indication : Utilisé dans les hyposialies : médicamenteuses, post-radiothérapeutiques, hyposialies de la sénescence)
SULFARLEM S 25 mg, comprimés enrobés
(Indications : Traitement d'appoint des hyposialies : médicamenteuses, post-radiothérapeutiques, hyposialies de la sénescence. Traitement d'appoint des insuffisances de sécrétion lacrymale)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Deux études de supériorité, randomisées, double-aveugle, ont évalué l'efficacité et la tolérance de la pilocarpine versus placebo dans le traitement de la xérostomie et de la xérophtalmie chez des patients présentant un syndrome de Sjögren (symptômes buccaux et oculaires associés à une histologie positive des glandes salivaires et/ou à une sérologie autoanticorps positive).

Le critère principal a été le pourcentage de patients répondeurs, définis comme ayant un score entre 55 et 100 mm sur les échelles visuelles analogiques (EVA) de l'amélioration globale de la xérostomie et de l'amélioration globale de la xérophtalmie¹ appréciées par le patient à 12 semaines.

Parmi les critères secondaires cliniques, des symptômes spécifiques de la sécheresse buccale et oculaire ont été évalués à l'aide d'EVA 100 mm. Les répondeurs étaient définis comme ayant un changement d'au moins 25% par rapport à l'état initial.

La sévérité de la sécheresse cutanée, vaginale et nasale a été évaluée ; les répondeurs étaient définis comme percevant une augmentation de score entre 55 et 100 mm sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm.

L'utilisation de substituts salivaires et oculaires a été évaluée à chaque visite (augmentée, inchangée ou diminuée) par le patient. Les flux salivaires ont été évalués par sialométrie.

Dans l'étude P92-01, 373 patients, d'âge moyen 55 ans, ont été randomisés : pilocarpine 2,5 mg, 4x/j (n=121), pilocarpine 5 mg, 4x/j (n=127), placebo (n=125) pendant 12 semaines.

Résultats en ITT (patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant au moins une évaluation sous traitement) :

¹ EVA 100 mm : 0 correspond à une aggravation ; 100 correspond à une amélioration très importante

Pourcentages de patients répondeurs à 12 semaines

Critères d'évaluation	Placebo n = 119	Pilocarpine 10 mg/j n = 110	Pilocarpine 20 mg/j n = 119	p*
Xérostomie (Amélioration globale)	31,1	39,1	61,3	< 0,0001
Xérophtalmie (Amélioration globale)	26,1	30,0	42,0	< 0,009
Utilisation diminuée (% de patients)				
Substituts salivaires	10,1	12,7	21,2	< 0,02
Substituts oculaires	6,7	-	4,9	ns
Inconfort buccal	33,6	37,0	52,1	< 0,004
Inconfort oculaire	31,8 (28/88)	26,9 (21/81)	42,7 (38/89)	ns

* Pilocarpine 20 mg versus placebo

Les résultats n'ont pas montré de différence entre le groupe pilocarpine 10 mg/j et le groupe placebo.

Les pourcentages de patients répondeurs sur des symptômes spécifiques de la sécheresse buccale observés sous pilocarpine 20 mg/j ont différé de ceux observés sous placebo.

Les pourcentages de répondeurs pour la sécheresse nasale, cutanée et vaginale ont différé entre les deux groupes.

Parmi les symptômes spécifiques de la sécheresse oculaire, seuls l'appréciation globale de la symptomatologie oculaire, la capacité de focalisation au cours de la lecture, et la diminution de la vision trouble observés sous pilocarpine 20 mg/j ont différé du placebo. Les données de 91 patients n'ayant pas d'évaluation initiale ont été exclues de l'analyse.

Les flux salivaires mesurés jusqu'à la 60^{ème} minute post-dose ont été supérieurs sous pilocarpine 20 mg/j par rapport au placebo.

Treize patients (10,4%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe placebo, 19 patients (15,7%) dans le groupe pilocarpine 10 mg/j et 17 patients (13,4%) dans le groupe pilocarpine 20 mg/j. Sept patients ont arrêté le traitement pour effets indésirables dans le groupe placebo et 9 patients dans chacun des groupes pilocarpine.

Les effets indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés sous pilocarpine : hypersudation (7,2% sous placebo, 10,7% sous pilocarpine 10 mg/j et 43,3% sous pilocarpine 20 mg/j) ; pollakiurie (1,6% sous placebo, 10,7% et 9,5% sous pilocarpine), bouffées vasomotrices (1,6% sous placebo, 1,7% et 9,5% sous pilocarpine).

Conclusion

Une amélioration globale de la xérostomie appréciée par le patient a été observée plus fréquemment dans le groupe pilocarpine 20 mg/j (61%) que dans le groupe placebo (31%). L'amélioration globale de la xérophtalmie appréciée par le patient a été observée plus fréquemment dans le groupe pilocarpine 20 mg/j (42%) que dans le groupe placebo (26%).

Dans l'étude P92-02, 256 patients, d'âge moyen 57 ans, ont été randomisés : pilocarpine 5 à 7,5 mg, 4 fois par jour (n=128), placebo (n=128).

La posologie initiale de pilocarpine était de 5 mg 4x/j pendant 6 semaines. Cette posologie était augmentée à 7,5 mg 4x/j pour les 6 semaines suivantes.

Une diminution de posologie était autorisée en cas d'intolérance. 26 patients ont ainsi reçu pilocarpine 5 mg 4x/j.

Résultats en ITT (patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant au moins une évaluation sous traitement) :

Pourcentages de patients répondeurs à 12 semaines

Critères d'évaluation	Placebo n = 123	Pilocarpine 20 à 30 mg/j n = 122	p
Xérostomie (Amélioration globale)	27,6	57,4	< 0,0001
Xérophtalmie (Amélioration globale)	24,4	48,4	< 0,0001
Utilisation diminuée (% de patients)			
Substituts salivaires	18,7	50,8	< 0,0001
Substituts oculaires	23,1	39,3	< 0,007
Inconfort buccal	33,6	60,7	< 0,0001
Inconfort oculaire	34,2	54,1	< 0,002

Les pourcentages de patients répondeurs sur des symptômes spécifiques de la sécheresse buccale et oculaire observés sous pilocarpine ont été supérieures à ceux observés sous placebo. Les pourcentages de répondeurs sur le critère sécheresse nasale ont différencié entre les deux groupes (24,4% sous placebo et 38% sous pilocarpine). Les pourcentages de répondeurs sur les critères sécheresse cutanée et vaginale n'ont pas différencié entre les deux groupes.

Les flux salivaires mesurés jusqu'à la 60^{ème} minute post-dose ont été supérieurs sous pilocarpine par rapport au placebo.

Vingt patients dans le groupe placebo et 19 patients dans le groupe pilocarpine ont arrêté prématurément le traitement. Dix patients dans le groupe placebo et 16 patients dans le groupe pilocarpine ont arrêté le traitement pour effets indésirables.

Les effets indésirables suivants ont été plus fréquemment observés sous pilocarpine que sous placebo : hypersudation (64,1% versus 7,0%), pollakiurie (14,8% versus 5,5%), bouffées vasomotrices (9,4% versus 3,1%) et frissons (8,6% versus 0,8%).

Conclusion

Une amélioration globale de la xérostomie appréciée par le patient a été observée plus fréquemment dans le groupe pilocarpine 20-30 mg/j (57%) que dans le groupe placebo (28%). Une amélioration globale de la xérophtalmie appréciée par le patient a été observée plus fréquemment dans le groupe pilocarpine 20-30 mg/j (48%) que dans le groupe placebo (24%).

3.2. Tolérance

Evaluation des données de sécurité d'emploi lors de la demande d'extension d'indication :

a. Etude P92-03

Une étude de suivi de 12 mois a évalué en ouvert la tolérance de patients ayant terminé l'étude P92-01 traité par pilocarpine par voie orale. Les patients ont reçu initialement de la pilocarpine 5 mg 4 fois par jour. Une adaptation de la posologie était autorisée entre 10 mg/j et 30 mg/j.

212 patients (d'âge moyen 55 ans) ont été inclus dans cette étude.

162 patients ont terminé l'étude : 128 patients ont reçu 20 mg/j, 28 patients ont reçu 30 mg/j.

50 patients (23,6%) ont arrêté prématurément le traitement : 18 patients ont arrêté pour événement indésirable, 17 patients ont arrêté pour inefficacité.

197 patients ont présenté au moins un événement indésirable. Les événements considérés comme possiblement ou probablement liés au traitement les plus fréquents ont été : hypersudation (49,1%), pollakiurie (14,2%), nausées (12,7%), céphalées (11,3%). Aucun décès ni événement grave lié au traitement n'a été rapporté.

b. Données de pharmacovigilance entre février 1995 et octobre 2001

Salagen est commercialisé aux USA depuis avril 1994 et indiqué dans le syndrome de Sjögren depuis février 1998. En Europe, la première autorisation de mise sur le marché a été obtenue en février 1995 selon une procédure de reconnaissance mutuelle. La deuxième indication ("Traitement des sécheresses buccales et oculaires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren") a été approuvée le 15 octobre 1999.

D'après les treize rapports périodiques de sécurité (21 février 1995 - 19 octobre 2001), l'exposition après commercialisation est estimée à 53 614 patients-mois en Europe.

Entre février 1995 et août 2000, l'exposition mondiale est estimée à 586 000 patients-mois. 36 événements indésirables graves ont été rapportés au cours de cette période ; 5 événements ont été considérés comme possiblement reliés au traitement ; le lien de causalité n'a pas été précisé dans 3 cas et exclus dans 28 cas. Ces événements n'ont pas conduit à modifier le résumé des caractéristiques du produit.

3.3. Conclusion

L'évaluation principale de l'efficacité a été basée sur l'appréciation globale par le patient de l'amélioration des symptômes évaluée sur une EVA (0 à 100 mm). Il faut noter que l'homogénéité des groupes avant traitement ne peut être vérifiée sur un tel critère.

Une amélioration globale de la xérostomie a été observée chez environ 60% des patients sous pilocarpine 20 à 30 mg/j versus 30% des patients sous placebo. Une amélioration globale de la xérophtalmie a été observée chez environ 45% des patients sous pilocarpine 20 à 30 mg/j versus 25% des patients sous placebo.

L'évolution des symptômes spécifiques de la sécheresse buccale et oculaire a été évaluée à l'aide d'EVA avant et après traitement. Les résultats de l'analyse de ces données ont confirmé une moindre efficacité de la pilocarpine sur les symptômes oculaires.

Concernant la sécheresse oculaire, aucun critère objectif d'évaluation (taux de sécrétion lacrymale évalué par un test de Schirmer, taux de kératoconjunctivite sèche évalué par le marquage au rose Bengale) n'a été évalué.

Les effets indésirables de la pilocarpine les plus fréquemment rapportés sont liés aux propriétés parasymphomimétiques dose-dépendantes du produit et imposent des précautions d'emploi notamment chez le patient asthmatique, en cas de maladie cardiovasculaire, d'ulcère gastro-duodéal, de lithiase biliaire, de trouble cognitif ou psychiatrique

sous-jacent. Des précautions d'emploi sont également à prendre chez l'insuffisant rénal et en cas de dysfonctionnement hépatique.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les xérostomies et xérophtalmies observées chez les patients présentant un syndrome de Sjögren peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité est un traitement symptomatique de deuxième intention visant à suppléer la sécheresse buccale et la sécheresse oculaire observées chez ces patients.

En cas d'inefficacité des traitements locaux, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modéré.

Il n'existe pas d'alternative à cette spécialité indiquée spécifiquement dans la sécheresse buccale au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren. L'anétholtrithione est utilisée dans les hyposialies. Dans l'insuffisance lacrymale, l'anétholtrithione est un traitement d'appoint.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

SALAGEN apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV en termes d'efficacité dans la prise en charge habituelle des sécheresses buccales et oculaires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren en cas d'inefficacité des traitements locaux.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le Syndrome de Gougerot-Sjögren se caractérise notamment par une sécheresse buccale et oculaire.

La xérophtalmie se traduit par une sensation de corps étranger dans les yeux, de brûlures oculaires, d'absence de larmes. Elle favorise la survenue de kératoconjonctivite sèche répétée et/ou compliquée.

La xérostomie engendre des douleurs par érosions labiales et linguales, une dysgueusie, des troubles de la mastication et de la déglutition, des troubles de l'élocution. Elle favorise la survenue des caries dentaires, de déchaussement dentaire et le développement de candidose buccale.

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

Actuellement, les traitements médicamenteux locaux du syndrome sec sont des traitements de durée d'action très courte : larmes artificielles, gels ophtalmiques, substituts salivaires. Ces traitements ont une efficacité modeste et variable.

Le chlorhydrate de pilocarpine est indiqué chez les patients en échec de ces traitements locaux.

4.4. Population cible

La prévalence du syndrome de Gougerot-Sjögren dans la population adulte peut être estimée à environ 0,2 à 0,4% en fonction des critères diagnostiques utilisés (X. Mariette,

2003). La population adulte française au 1^{er} janvier 2004 est estimée à environ 45 millions de personnes.

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques permettant de déterminer le pourcentage de patients en échec des traitements locaux et le pourcentage de patients présentant une destruction totale des glandes salivaires.

Selon avis d'experts, environ 25 p.cent des patients présentant un syndrome de Gougerot-Sjögren pourraient bénéficier d'un traitement de la sécheresse buccale et oculaire par la pilocarpine.

L'extrapolation de ces données permet d'estimer la population cible à environ 20 000 à 40 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication "Traitement des sécheresses buccales et oculaires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, en cas d'inefficacité des traitements locaux."

4.5.1 Conditionnement

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

4.5.2 Taux de remboursement : 65%