

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE
L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

SOLUTION ORALE DE GLYCOPYRROLATE (CUVPOSA — Medexus Pharmaceuticals)

Indication : Dans le traitement de la sialorrhée chronique grave neurologique chez l'enfant.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS ne recommande pas le remboursement de la solution orale de glycopyrrolate dans la réduction de la sialorrhée chronique grave chez les patients âgés de 3 à 18 ans atteints de troubles neurologiques associés à une sialorrhée problématique.

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par-là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Common Drug Review Confidentiality Guidelines.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

SOLUTION ORALE DE GLYCOPYRROLATE (CUVPOSA)

Indication : Dans le traitement de la sialorrhée chronique grave neurologique chez l'enfant.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS ne recommande pas le remboursement de la solution orale de glycopyrrolate dans la réduction de la sialorrhée chronique grave chez les patients âgés de 3 à 18 ans atteints de troubles neurologiques associés à une sialorrhée problématique.

Motifs de la recommandation

1. Le CCEM a examiné un essai contrôlé randomisé (ECR) de phase III comparant le glycopyrrolate au placebo (étude FH-00-01). Bien que les résultats de cet ECR donnent à penser que le traitement par le glycopyrrolate réduit la sialorrhée chez certains patients (mesurée au moyen de l'échelle de sialorrhée de Teacher modifiée [mTDS]) lorsqu'on le compare au placebo, on ne sait pas si les changements observés représentent une amélioration cliniquement importante. Plus particulièrement, la mTDS est une échelle subjective et non validée, et la littérature ne fournit aucune information concernant la différence minimale importante sur le plan clinique (DMIC) pour cette échelle.
2. Le CCEM a déterminé qu'il était peu probable que les résultats de l'étude FH-00-01 soient généralisables aux patients habituellement vus dans la pratique clinique au Canada. En effet, les patients ayant participé à l'étude ne reflètent pas nécessairement la population d'enfants atteints de sialorrhée chronique grave au Canada. L'étude FH-00-01 a principalement été menée auprès de patients atteints de paralysie cérébrale (75 % des patients du groupe du glycopyrrolate et 70 % du groupe du placebo). Jusqu'à 50 % des patients atteints de paralysie cérébrale ont des troubles épileptiques coexistants, mais seulement un patient du groupe du placebo avait un trouble neurologique sous-jacent qui pourrait inclure l'épilepsie. Les patients présentant des crises épileptiques mal maîtrisées (définies par des crises quotidiennes) ont été exclus de l'étude FH-00-01. Les médicaments anticholinergiques, comme le glycopyrrolate, peuvent abaisser le seuil épileptogène. Comme le glycopyrrolate peut être prescrit aux patients ayant des troubles épileptiques coexistants, l'effet de ce médicament sur la maîtrise des crises épileptiques est une mesure d'importance capitale, mais n'est pas fourni dans l'étude examinée.
3. Il n'y a pas d'études comparant le glycopyrrolate et d'autres options de traitement utilisés au Canada pour réduire la sialorrhée grave, comme la toxine botulinique, d'autres anticholinergiques (atropine, benzotropine, trihexyphénidyle) et les interventions chirurgicales. Par conséquent, l'efficacité et l'innocuité du glycopyrrolate comparativement à celles des autres options de traitement sont inconnues.
4. Une proportion élevée d'effets indésirables ont été observés dans l'étude FH-00-01. Les 20 patients traités par le glycopyrrolate ont présenté des événements indésirables (EI), dont huit (40 %) ont présenté des EI légers, sept (35 %) des EI modérés et cinq (25 %) des EI graves. Les EI gastro-intestinaux et respiratoires sont plus courants chez les patients traités par le glycopyrrolate que chez ceux recevant le placebo, ce qui peut avoir levé l'insu.
5. La durée de l'étude FH-00-01 n'était que de huit semaines, ce qui est insuffisant pour déterminer l'efficacité à long terme et les EI potentiels du traitement pour une maladie chronique comme la sialorrhée grave. Par conséquent, l'efficacité et l'innocuité à long terme du glycopyrrolate sont inconnues.

Points de discussion

1. La barrière hématoencéphalique peut avoir une perméabilité plus faible au glycopyrrolate qu'aux autres anticholinergiques, ce qui peut augmenter la tolérabilité chez les patients atteints de troubles du système nerveux central. Cependant, la réduction potentielle des EI anticholinergiques associée au glycopyrrolate n'a pas été démontrée.
2. Il peut être difficile d'évaluer les réactions indésirables chez les enfants ayant des troubles neurologiques et des difficultés importantes à exprimer leur réponse aux médicaments.

Contexte

Le glycopyrrolate est indiqué par Santé Canada dans la réduction de la sialorrhée chronique grave chez les patients âgés de 3 à 18 ans atteints de troubles neurologiques associés à une sialorrhée problématique (p. ex., la paralysie cérébrale). Le glycopyrrolate est un ammonium quaternaire anticholinestérasique synthétique qui ne traverse pas aisément la barrière hématoencéphalique. Le

glycopyrrolate inhibe l'action de l'acétylcholine sur les glandes salivaires, réduisant par le fait même l'ampleur de la salivation. Il est offert en solution orale (1 mg/5 ml) et chaque millilitre contient 0,2 mg de glycopyrrolate. En ce qui concerne la posologie, Santé Canada recommande d'entamer la solution orale de glycopyrrolate à 0,02 mg par kilogramme de poids corporel trois fois par jour et d'augmenter de 0,02 mg/kg tous les cinq à sept jours selon la réponse thérapeutique et les réactions indésirables. La dose maximale recommandée est de 0,1 mg/kg trois fois par jour, sans dépasser de 1,5 mg à 3 mg par dose selon le poids.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique d'un ECR à double insu portant sur la solution orale de glycopyrrolate et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également tenu compte de l'avis et des commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de la sialorrhée chronique grave neurologique chez l'enfant.

Résumé des observations de patients

Aucun groupe de patients n'a transmis de commentaires dans le cadre du présent examen.

Essais cliniques

La revue systématique comprend un ECR de phase III. L'étude FH-00-01 (N = 38) est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo mené sur huit semaines dans plusieurs sites aux États-Unis. Son but est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du glycopyrrolate liquide administré par voie orale (1 mg par 5 ml) par rapport à celles du placebo dans la prise en charge de la sialorrhée problématique chez les enfants atteints de paralysie cérébrale ou d'autres troubles neurologiques. Les patients inscrits à l'étude étaient âgés de 3 à 16 ans et présentaient une sialorrhée grave. Ils ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans deux groupes : un recevant le glycopyrrolate, l'autre, le placebo. La dose de glycopyrrolate a été augmentée progressivement durant les quatre premières semaines de l'étude. Le critère d'évaluation principal est le taux de répondants au traitement d'après la mTDS à la semaine 8 (la variation du score à la mTDS entre le début de l'étude et la semaine 8 a également été déclarée). Les critères d'évaluation secondaires comprennent le taux de répondants et les variations du score à la mTDS entre le début de l'étude et les semaines 2, 4 et 6, et les évaluations globales des patients/soignants et du médecin. Au total, cinq patients ont abandonné l'étude prématurément (deux patients du groupe du glycopyrrolate et trois patients du groupe du placebo).

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation ont été précisés au préalable par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a discuté du taux de répondants au traitement et de la variation du score à la mTDS à partir du début de l'étude et des évaluations globales.

Le critère d'évaluation principal de l'étude FH-00-01 est la différence du taux de répondants d'après la mTDS. Les répondants sont définis par une amélioration d'au moins trois unités à la mTDS. La mTDS est une échelle subjective de neuf points qui évalue la gravité et la fréquence de la sialorrhée, dans laquelle « 1 » représente une absence de sialorrhée et « 9 », une sialorrhée fréquente et abondante, où les vêtements, les mains, le plateau et les objets sont mouillés. Bien qu'elle ait été utilisée dans des études cliniques pour évaluer la sialorrhée, la mTDS n'est pas une échelle validée. La littérature ne contient aucune information concernant la DMIC pour cette échelle, bien que la FDA reconnaisse qu'une variation de trois unités soit un indicateur d'une réponse au traitement.

Les évaluations globales ont été menées par des médecins, des soignants et les patients ayant une capacité intellectuelle suffisante. L'évaluation globale est une échelle de cinq points (1 = fortement en accord; 2 = en accord; 3 = neutre; 4 = en désaccord; 5 = fortement en désaccord) appliquée à l'énoncé « Ce traitement est utile. » L'évaluation globale a été menée à la semaine 8 ou à l'abandon de l'étude. Aucune information concernant la DMIC pour l'évaluation globale n'a été trouvée dans la littérature.

Efficacité

Dans l'étude FH-00-01, le taux de répondants déterminé par le score à la mTDS à la semaine 8 était significativement et statistiquement plus élevé dans le groupe du glycopyrrolate (47 %) que dans le groupe du placebo (6 %; $P = 0,004$). Qui plus est, un

nombre statistiquement et significativement plus élevé de patients traités par le glycopyrrolate que de patients traités par le placebo ont été classés comme répondants au traitement aux semaines 2, 4 et 6. De plus, les améliorations moyennes du score à la semaine 8 par rapport au début de l'étude sont statistiquement et significativement plus importantes dans le groupe traité par le glycopyrrolate que dans celui recevant le placebo ($-3,5$ contre $-0,1$; $P = 0,019$).

La qualité de vie liée à la santé n'a pas été mesurée dans l'étude FH-00-01; cependant, la satisfaction à l'égard du traitement a été évaluée à la semaine 8 au moyen de l'évaluation globale du soignant et du médecin à titre de critère d'évaluation secondaire. Dix-neuf (100 %) parents ou soignants des patients traités par le glycopyrrolate contre neuf (56 %) parents ou soignants des patients traités par le placebo ont convenu que le traitement était « utile » ($P = 0,002$). De façon similaire, 16 (84 %) médecins du groupe du glycopyrrolate contre sept (41 %) du groupe du placebo ont convenu que le traitement était « utile » ($P = 0,014$). Cependant, aucun des critères d'évaluation secondaires de l'étude FH-00-01 n'a été ajusté pour tenir compte de la multiplicité, et aucune information concernant la DMIC pour l'évaluation globale n'a été trouvée dans la littérature.

La réduction de la production salivaire et la réduction des symptômes indésirables sont également des critères d'évaluation de l'efficacité d'intérêt dans le protocole de la revue systématique du PCEM; cependant elles n'ont pas été évaluées dans l'essai clinique compris dans cet examen.

Effets néfastes (innocuité)

Dans l'étude FH-00-01, l'ensemble des 20 patients traités par le glycopyrrolate ont présenté des EI : huit (40 %) ont présenté des EI légers, sept (35 %) des EI modérés et cinq (25 %) des EI graves. Parmi les EI graves, le plus courant était la constipation, qui a été déclarée par 15 % des patients. Seize patients (89 %) du groupe du placebo ont présenté des EI, lesquels étaient tous de gravité légère ou modérée. Les EI les plus courants sont de nature gastro-intestinale : constipation, diarrhée, vomissements et sécheresse buccale. Les EI graves ne sont pas fréquents. Un patient traité par le glycopyrrolate a subi un EI grave, soit une crise épileptique tonico-clonique généralisée suivie de convulsions généralisées après le traitement. Aucun décès n'a été signalé dans l'étude FH-00-01.

Les EI gastro-intestinaux et respiratoires sont considérés comme des effets néfastes notables d'intérêt. Dix-sept patients (85 %) du groupe du glycopyrrolate ont déclaré des événements gastro-intestinaux, alors que ce fut le cas pour neuf patients (50 %) du groupe du placebo. Les problèmes gastro-intestinaux les plus courants dans les groupes du glycopyrrolate et du placebo sont la constipation (sept [35 %] contre trois [17 %]), la diarrhée (trois [15 %] contre quatre [23 %]), les vomissements (huit [40 %] contre deux [11 %]), et la sécheresse buccale (huit [40 %] contre deux [11 %]). Des EI respiratoires ont été rapportés chez neuf patients (45 %) du groupe du glycopyrrolate et cinq patients (28 %) du groupe du placebo. La congestion nasale est l'EI respiratoire le plus fréquent.

Comparaisons de traitements indirectes

Le promoteur n'a pas fourni de comparaison de traitements indirecte. Dans sa recherche documentaire de sources de données probantes indirectes, l'ACMTS n'a rien relevé qui corresponde aux critères d'inclusion déterminés dans le protocole de la revue systématique.

Cout et rapport cout/efficacité

La solution orale de glycopyrrolate est offerte en concentration de 1 mg/5 ml dans une bouteille de 473 ml au prix soumis de 625 \$ par bouteille, ou de 6,61 \$/ml. La dose de départ recommandée pour le glycopyrrolate est de 0,02 mg/kg trois fois par jour, augmentée graduellement de 0,02 mg/kg tous les cinq à sept jours selon la réponse thérapeutique et les réactions indésirables. La dose maximale recommandée est de 0,1 mg/kg trois fois par jour, sans dépasser de 1,5 mg à 3 mg par dose. Pour un patient de 30 kg, selon la dose, le cout quotidien du glycopyrrolate au prix soumis varie de 11,98 \$ à 59,46 \$.

Le promoteur a soumis une analyse cout/utilité qui adopte la perspective d'un système public de soins de santé au Canada et qui s'inscrit dans un horizon temporel de 24 semaines. L'analyse compare la solution orale de glycopyrrolate à l'absence de traitement chez les patients âgés de 3 à 18 ans atteints de troubles neurologiques associés à une sialorrhée problématique. La structure du modèle est un arbre décisionnel dans lequel les patients de chaque groupe entrent selon leur répartition au début de l'étude d'après

leur score à la mTDS, conformément à l'étude FH-00-01. Le modèle permet une seule transition du score à la mTDS à la semaine 2, qui est fondé sur la répartition des scores observés dans l'essai clinique à la semaine 8. Les valeurs d'utilité se fondent sur le score à la mTDS, où l'utilité de la paralysie cérébrale sans sialorrhée a une valeur de 0,500 et une désutilité de 0,025 est attribuée à chaque augmentation d'un point du score à la mTDS. Les EI ne sont pas pris en compte. Seuls les coûts d'acquisition du médicament sont inclus dans le modèle, et la dose dépend du poids corporel. L'âge des patients est tiré d'une répartition uniforme au sein de la fourchette d'âge de l'indication, soit de 3 à 18 ans, et on a supposé que les patients avaient un poids correspondant au 50^e percentile de la courbe de croissance de l'Organisation mondiale de la Santé pour le Canada.

L'ACMTS a cerné certaines limites clés dans le modèle soumis par le promoteur :

1. Les traitements de référence comme les toxines botuliniques n'ont pas été pris en compte.
2. Le modèle est trop simpliste : il n'inclut qu'un seul point de transition pour la réponse au traitement sans possibilité future d'amélioration, de perte de réponse ou d'arrêt du traitement.
3. L'horizon temporel est insuffisant pour évaluer les effets du traitement sur une maladie chronique.
4. Le point temporel auquel les patients observent les bienfaits du glycopyrrolate dans le modèle n'est pas le même que celui auquel ils ont été mesurés dans l'étude FH-00-01.
5. La désutilité de 0,025 pour chaque point du score de la mTDS est arbitraire (c'est-à-dire fondée sur 5 % de l'utilité attribuée à l'état le moins grave [0,5]).
6. L'analyse devrait être effectuée sur une population identique pour chaque groupe de traitement. Le score à la mTDS au début de l'étude n'est pas le même chez les patients recevant le glycopyrrolate et ceux ne recevant aucun traitement, ce qui nuit à l'équité de la comparaison.
7. La répartition selon l'âge dans le modèle n'est pas conforme à l'étude FH-00-01, et le poids des patients est surestimé dans la population du modèle.
8. Les EI sont erronément exclus du modèle.

L'ACMTS a tenté d'aborder certaines des limites décelées en intégrant l'efficacité à un point temporel qui correspond au moment où elle a été mesurée dans l'étude FH-00-01 (quatre semaines); en appliquant la distribution agrégée des scores initiaux à la mTDS aux deux groupes; en ajustant la répartition de l'âge des patients afin qu'elle corresponde à celle de l'étude FH-00-01; et en supposant que le poids des patients corresponde au 25^e percentile de la courbe de croissance canadienne.

Une fois ces révisions apportées, la réanalyse de l'ACMTS en arrive à un rapport coût/efficacité différentiel de 292 274 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité. Ainsi, une réduction du prix du glycopyrrolate de 83 % serait requise afin qu'il soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité. L'ACMTS note que ces résultats sont hautement incertains en raison du nombre de limites de la structure du modèle qui n'ont pas pu être abordées dans la réanalyse. On ignore le rapport coût/efficacité du glycopyrrolate comparativement à celui des traitements de référence actuellement utilisés au Canada, tout comme son rapport coût/efficacité au-delà de 24 semaines.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh Patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre..

Réunion du 20 novembre 2019 (premier examen)

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun

Réunion du 17 juin 2020 (reconsidération)

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun