

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 septembre 2015

TEGLUTIK 5mg/mL, suspension buvable

B/1 flacon en verre de 300 mL avec seringue graduée de 10 mL (CIP : 34009 275 660 1 1)

Laboratoire EFFIK

DCI	riluzole
Code ATC (2013)	N07XX02 (autres médicaments du système nerveux)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« TEGLUTIK est indiqué pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique assistée chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) [...] »

SMR	Important
ASMR	TEGLUTIK (riluzole sous forme de suspension buvable) est un médicament hybride qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence RILUTEK (riluzole sous forme comprimé) et ses génériques.
Place dans la stratégie thérapeutique	TEGLUTIK, en tant que spécialité à base de riluzole sous forme de suspension buvable, a la même place que RILUTEK et ses génériques (sous forme de comprimés) dans la stratégie thérapeutique de la sclérose latérale amyotrophique.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 16 novembre 2013 (procédure décentralisée) AMM hybride
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament hybride ¹ Prescription réservée à certains spécialistes expérimentés dans la prise en charge des maladies du motoneurone

Classification ATC	2013 N Système nerveux N07 Autres médicaments du Système Nerveux N07X Autres médicaments du Système Nerveux N07XX Autres médicaments du Système Nerveux N07XX 02 riluzole
--------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité TEGLUTIK sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités, dans l'indication de la sclérose latérale amyotrophique, afin de prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique assistée.

TEGLUTIK est une nouvelle formulation de riluzole 50 mg, sous forme de suspension buvable. Il s'agit d'un médicament hybride¹ dont le médicament de référence est RILUTEK 50 mg (riluzole), comprimé pelliculé.

Pour rappel, dans le cadre du renouvellement de son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux en septembre 2014², la commission a considéré que le SMR de RILUTEK restait important dans son indication, « malgré une quantité d'effet faible, compte tenu de la gravité de la pathologie et de l'absence d'alternative ».

¹ Il s'agit d'un type de médicament dont l'AMM repose en partie sur les résultats d'essais cliniques du médicament de référence et en partie sur de nouvelles données. Article 10(3) de la directive Européenne 2001/83/CE.

² Avis de la commission de la Transparence du 17 septembre 2014 relatif au renouvellement de l'inscription de la spécialité RILUTEK.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« TEGLUTIK est indiqué pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique assistée chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA). Les essais cliniques ont montré que le riluzole augmente la survie des patients atteints de SLA. La définition de la survie était : patient vivant, non intubé pour ventilation mécanique assistée et non trachéotomisé. Aucune action thérapeutique de TEGLUTIK sur les fonctions motrices, la fonction respiratoire, les fasciculations, la force musculaire et les symptômes moteurs n'a été mise en évidence. TEGLUTIK n'a pas montré d'effet bénéfique aux stades avancés de la SLA.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de TEGLUTIK n'ont été étudiées que dans la SLA. Par conséquent le riluzole ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une autre forme de maladie du motoneurone.

Le traitement par TEGLUTIK ne doit être instauré que par des praticiens spécialistes expérimentés dans la prise en charge des maladies du motoneurone. »

04 POSOLOGIE

« La posologie quotidienne recommandée chez l'adulte ou la personne âgée est de 100 mg (50 mg toutes les douze heures). Aucun bénéfice supplémentaire significatif ne peut être attendu à posologie supérieure. Il est recommandé de prendre 10 ml de suspension deux fois par jour (10 ml de suspension correspondent à 50 mg de riluzole).

Populations particulières

Enfants :

L'usage de TEGLUTIK n'est pas recommandé chez l'enfant, en l'absence de données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du riluzole dans les maladies neurodégénératives de l'enfant ou de l'adolescent.

Insuffisants rénaux :

L'usage de TEGLUTIK n'est pas recommandé chez les insuffisants rénaux en raison de l'absence d'étude à dose répétée réalisée chez ce type de patients (voir rubrique 4.4 du RCP).

Personnes âgées :

Compte tenu des données pharmacocinétiques, il n'y a pas de recommandation particulière pour l'utilisation de TEGLUTIK dans cette population.

Patients avec insuffisance hépatique : (voir rubrique 4.3, rubrique 4.4, et rubrique 5.2 du RCP). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{3,4,5}

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou maladie de Charcot, est une maladie neuro-dégénérative rare d'étiologie encore mal élucidée, secondaire à une atteinte des neurones moteurs périphériques et centraux. Sa prévalence est d'environ 2 pour 100 000 individus. Elle atteint généralement l'adulte entre 50 et 60 ans. Il semblerait que sa survenue résulte d'une association de facteurs endogènes (génétiques) et de facteurs exogènes (environnementaux). La majorité des cas (90 %) sont sporadiques et isolés, les autres (10%) sont d'origine familiale.

La SLA se manifeste par un déficit moteur et une atrophie musculaire, évoluant rapidement vers une paralysie des membres et des muscles labio-glosso-laryngo-pharyngés, avec un risque d'arrêt respiratoire. Selon le type de neurones majoritairement atteints, le mode évolutif et les signes associés, il est possible de distinguer plusieurs formes cliniques. Bien que la dégénérescence affecte de manière prédominante le système moteur, des troubles cognitifs et comportementaux (déficit léger des fonctions exécutives et/ou troubles comportementaux le plus souvent) ont également été rapportés. Son évolution est fatale, le décès survenant le plus souvent dans les 5 ans après le début de la maladie.

La prise en charge de la SLA est globale, associant des traitements symptomatiques (douleur, crampes, constipation, troubles salivaires,...), une prise en charge sur le plan fonctionnel (kinésithérapie, rééducation, appareillage,..), et l'instauration d'un traitement de fond par riluzole, agent anti-glutamatergique, recommandé dès le diagnostic suspecté.

Le riluzole (RILUTEK et ses génériques) est en effet la seule molécule disposant d'une AMM dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique, à ce jour. Son objectif est de ralentir la progression de la maladie. Son mécanisme d'action reste encore incertain. Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif.

³ Ayach L, Actualités dans le traitement étiologique de la SLA, Therapie 2013;68:93-106.

⁴ Soriani MH, Epidémiologie de la SLA, Revue Neurologique 2009;165:627-40.

⁵ HAS. Guide – Affection longue durée : Sclérose latérale amyotrophique. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Janvier 2007.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les spécialités appartenant au groupe générique riluzole 50 mg, dont le médicament princeps est RILUTEK 50 mg.
Ces spécialités ont les mêmes indications que TEGLUTIK.

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
RILUTEK 50 mg, (riluzole) comprimé pelliculé SANOFI (Et ses génériques, des laboratoires ACTAVIS, BIOGARAN, EG, MYLAN, OPENING PHARMA, PMCS, SANDOZ, SUN, TEVA, ZANTIVA)	Oui	17/09/2014 (renouvellement d'inscription)	Important	Oui Sécurité sociale et collectivités

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Le comparateur cité et ses génériques sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

TEGLUTIK dispose d'une AMM en Espagne, en Italie, en Grèce et au Portugal, dans la même indication qu'en France.

Pays	Prise en charge OUI/NON
Espagne	OUI
Italie	OUI
Grèce	NON (pas de demande à ce jour)
Portugal	NON (pas de demande à ce jour)

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

S'agissant d'un médicament hybride, l'efficacité et la tolérance de TEGLUTIK chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique s'appuient sur les données bibliographiques disponibles pour le riluzole. Le laboratoire n'a réalisé aucune étude clinique d'efficacité et de tolérance mais une étude de bioéquivalence décrite ci-après.

Le laboratoire a également fourni huit articles issus d'une recherche bibliographique portant sur le riluzole en comprimé^{6,7,8,9,10,11,12,13}. Ceux-ci n'ont pas été retenus, TEGLUTIK étant sous forme de suspension buvable.

08.1 Efficacité

Etude de bioéquivalence CRO-PK-11-251

La bioéquivalence était établie si les intervalles de confiance à 90% (IC_{90%}) des ratios des paramètres pharmacocinétiques (critère principal : AUC_{0-t}) mesurés après une administration de riluzole 50 mg/10 mL en suspension buvable, et de RILUTEK 50 mg en comprimé pelliculé, étaient compris entre 80% et 125%.

Un total de 50 patients a été inclus dans l'étude. La bioéquivalence entre les deux formes pharmaceutiques de riluzole a été démontrée sur les AUC_{0-t}, avec un rapport de 106,84% (IC_{90%} [96,98 ; 117,71]), et sur les AUC_{0-∞}, avec un rapport de 106,46% (IC_{90%} [96,68 ; 117,23]). En revanche, le rapport des C_{max} est de 122,32%, avec un IC_{90%} plus large que l'intervalle admis pour démontrer la bioéquivalence (IC_{90%} [103,28 ; 144,88]). Ceci signifie qu'après administration d'une même dose de riluzole, la C_{max} est plus importante avec la forme suspension buvable (TEGLUTIK) qu'avec la forme comprimé pelliculé (RILUTEK).

08.2 Tolérance

Données issues de l'étude de bioéquivalence CRO-PK-11-251

Au total, 24 effets indésirables (EI) sont survenus. L'incidence des EI a été similaire après l'administration des deux formes de riluzole (13 EI rapportés par 9 (30%) patients ayant reçu la suspension buvable, et 11 EI rapportés par 5 (16,7%) patients ayant reçu le comprimé pelliculé). La nature des EI a été similaire entre les deux groupes et correspond au profil de tolérance connu pour le riluzole.

Données de pharmacovigilance

Selon le dernier avis de renouvellement d'inscription de RILUTEK (17 septembre 2014), la Commission a considéré que les nouvelles données de tolérance (PSUR) fournies par le laboratoire n'avaient « pas donné lieu à des modifications de RCP depuis le dernier avis de la Commission de la Transparence. ».

⁶ Soriani MH. Epidémiologie de la SLA. Revue Neurologique 2009;165:627-40.

⁷ Ayach L. Actualités dans le traitement étiologique de la SLA. Therapie 2013;68:93-106.

⁸ Bensimon G. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med 1994;330:585-591.

⁹ Bensimon G. A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with ALS. J Neurol 2002;249:609-15.

¹⁰ Lacomblez L. Dose ranging study of riluzole in ALS, ALS/riluzole study group II. Lancet 1996;347:1425-31.

¹¹ Traynor BJ. An outcome study of riluzole in ALS. A population based study in Ireland, 1996-2000. J Neurol 2003;250:473-9.

¹² Miller RG. Riluzole for ALS/motor neuron disease (MND). Cochrane database sys rev 2012;3 : doi: 10.1002/14651858

¹³ Pradat PF. La recherche sur la SLA en 2009. Revue Neurologique 2010;166:683-98

Données issues du RCP :

En ce qui concerne la tolérance de la forme en suspension buvable par rapport à la forme en comprimé, il est précisé que « L'exposition totale au riluzole en suspension buvable et en comprimés était bioéquivalente, mais la C_{max} du riluzole en suspension buvable était environ 20 % plus élevée (voir rubrique 5.2 du RCP). Un risque plus élevé d'événements indésirables ne peut pas être exclu, en rapport avec la dose ou l'exposition au riluzole (par ex. vertiges, diarrhée, asthénie et augmentation de l'ALT). »

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement par le riluzole s'inscrit dans une prise en charge globale du patient avec des traitements symptomatiques (douleur, crampes, constipation, troubles salivaires,...) et une prise en charge sur le plan fonctionnel (kinésithérapie, rééducation, appareillage,...).

Le traitement par le riluzole (RILUTEK et ses génériques) doit être instauré par des neurologues expérimentés dans la prise en charge des maladies motoneuronales, et ce dès le diagnostic suspecté. Il s'agit de la seule molécule disposant d'une AMM dans le traitement de la SLA. Du fait du risque hépatique, le contrôle du taux des transaminases sériques est recommandé avant et en cours de traitement (cf. RCP).

TEGLUTIK, en tant que spécialité à base de riluzole sous forme de suspension buvable, a la même place que RILUTEK et ses génériques (sous forme de comprimés) dans la stratégie thérapeutique de la sclérose latérale amyotrophique, pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique assistée. En l'absence de données comparatives, il est impossible de mesurer l'intérêt d'une administration du riluzole sous forme de suspension buvable par rapport à la forme comprimé.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► La sclérose latérale amyotrophique est une maladie neuro-dégénérative d'origine inconnue qui atteint les motoneurons centraux et périphériques et est à l'origine de troubles musculaires avec notamment une atteinte respiratoire. Le pronostic vital est engagé en 2 à 5 ans suivant l'apparition des symptômes.

► TEGLUTIK est un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

► Il n'existe pas d'autre molécule que le riluzole dans l'indication de la sclérose latérale amyotrophique. Cette molécule est disponible sous formes de comprimés (RILUTEK).

► TEGLUTIK, riluzole sous forme de suspension buvable, est un traitement de première intention dans l'indication de la sclérose latérale amyotrophique.

En conséquence, malgré une quantité d'effet faible, compte tenu de la gravité de la pathologie et de l'absence d'alternative, la Commission considère que le service médical rendu par TEGLUTIK est important dans l'indication de l'AMM, au même titre que RILUTEK.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

TEGLUTIK (riluzole sous forme de suspension buvable) est un médicament hybride qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence RILUTEK (riluzole sous forme comprimé) et ses génériques.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TEGLUTIK sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.