

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
20 janvier 2016**

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 25 novembre 2015
a fait l'objet d'une audition le 20 janvier 2016*

pyridostigmine bromure**MESTINON LP 180 mg, comprimé à libération prolongée**

Boîte de 50 comprimés (CIP : 34009 300 175 8 6)

Laboratoire MEDA PHARMA

Code ATC	N07AA02 (Anticholinestérasique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Myasthénie grave non équilibrée avec la forme à libération immédiate »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date (AMM nationale) : 19 juin 2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Les AMM de tous les dosages de MESTINON sont associées à un PGR contenant notamment le suivi de risques identifiés : bronchoconstriction, femme enceinte, coprescription avec la succinylcholine, crise cholinergique. Médicament ayant bénéficié d'ATU nominatives
Classification ATC	N N07 Système nerveux central N07A Autres médicaments du système nerveux central N07AA Parasympathomimétique N07AA02 Anticholinestérasiques Pyridostigmine bromure

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités de la spécialité MESTINON LP 180 mg qui a obtenu une AMM le 19/06/2015.

MESTINON LP 180 mg est une spécialité, disponible en France depuis 1993 sous forme d'ATU nominative, à base de pyridostigmine bromure développée avec une nouvelle forme galénique, un comprimé à libération modifiée en complément de la spécialité MESTINON 60 mg à libération immédiate déjà disponible sur le marché.

La libération prolongée des comprimés de MESTINON LP 180 mg est obtenue grâce à une matrice insoluble formée de cire de carnauba et d'agents agissant sur la dissolution. Cette formulation galénique permet d'obtenir une demi-vie plasmatique de MESTINON LP 180 mg d'environ 4 à 6 heures alors que la demi-vie plasmatique de MESTINON 60 mg à libération immédiate est de 2 heures.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Myasthénie grave non équilibrée avec la forme à libération immédiate »

04 POSOLOGIE

« La dose et la fréquence quotidienne des prises dépendant de la sévérité de la maladie et de la réponse du patient au traitement, la posologie doit être adaptée aux besoins individuels de chaque patient.

La dose habituellement utilisée est de 1 à 2 comprimés par jour.

Pour assurer une couverture thérapeutique sur l'ensemble du nycthémère, les comprimés de MESTINON® LP 180 mg peuvent être associés à la prise de comprimés de MESTINON® 60 mg.

Population pédiatrique

MESTINON® LP 180 mg n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 15 ans. »

05 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population
Allemagne	Oui	Myasthénie
Italie	Oui	Myasthénie
Suisse	Non	Myasthénie
Espagne	Oui (ATU)	Myasthénie

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

Les données cliniques d'efficacité et de tolérance concernant MESTINON LP 180 mg reposent sur une étude observationnelle prospective comparative avant/après instauration du traitement par MESTINON LP 180 mg¹, réalisée chez 72 patients après un mois de traitement.

Tous les patients inclus devaient avoir été précédemment traités par MESTINON 60 mg.

Un mois après l'instauration du traitement par MESTINON LP 180 mg (switch), une réduction du score de Besinger² (score clinique composé de huit critères³ pour évaluer la gravité de la myasthénie) a été observée passant de $0,9 \pm 0,5$ à $0,6 \pm 0,4$.

On ne dispose pas de donnée ayant comparé l'efficacité de MESTINON LP 180 mg par rapport à celle de MESTINON 60 mg.

06.2 Tolérance

MESTINON LP 180 mg est disponible en France depuis 1993 sous forme d'ATU nominative. Selon le RCP, les effets indésirables décrits sont notamment :

- Des effets muscariniques : crampes abdominales, nausées et vomissements, diarrhées, hypersalivation, augmentation des sécrétions bronchiques, péristaltiques et lacrymales, bradycardie, myosis.
- Des effets nicotiniques : crampes musculaires, fasciculations, soubresauts musculaires et faiblesse musculaire.

Ces effets indésirables disparaissent en général en diminuant la posologie.

¹ Sieb JP & Köhler W. Benefits from sustained-release pyridostigmine bromide in myasthenia gravis: results of a prospective multicenter open-label trial. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2010 ; 112 : 781–784.

² BESINGER U. A. *et al.* utilisée dans l'étude Sieb JP & Köhler W. "Benefits from sustained-release pyridostigmine bromide in myasthenia gravis : results of a prospective multicenter open-label trial". *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2010 ; 112 :781-784.

³ Test fonctionnel en position assise, couchée, maintien de tête, capacité vitale, capacité de mastication, mouvement des muscles du visage, vision, ptosis.

06.3 Données d'utilisation

Selon les données fournies par le laboratoire, au vu du nombre d'ATU délivrées, on estime qu'environ 600 patients reçoivent actuellement MESTINON LP 180 mg.

06.4 Programme d'études

Le laboratoire n'a fait état d'aucune étude en cours ou à venir.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁴

La myasthénie acquise est une maladie auto-immune rare de la jonction neuromusculaire. Elle se caractérise par une faiblesse musculaire avec fatigabilité, fluctuante mais non douloureuse, impliquant des groupes de muscles spécifiques.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement permettant de guérir la myasthénie. La prise en charge des patients repose donc sur des traitements symptomatiques.

Le traitement doit être adapté à chaque cas et peut comprendre un traitement symptomatique par des anticholinestérasiques (bromure de pyridostigmine, MESTINON et le chlorure d'ambénonium, MYTELASE) et une modulation de la réponse immune par l'administration de corticoïdes, d'azathioprine (hors AMM), de cyclosporine et de mycophénolate mofétil (hors AMM). En cas de crises myasthéniques et de périodes d'exacerbation, une amélioration rapide mais temporaire peut être obtenue par les échanges plasmatiques ou l'injection d'immunoglobulines par voie intraveineuse.

Place de MESTINON LP 180 mg dans la stratégie thérapeutique

Conformément au libellé validé par l'AMM, MESTINON LP 180 mg, présente un intérêt chez les patients avec myasthénie grave, non équilibrés avec la forme à libération immédiate (MESTINON 60 mg). MESTINON LP n'est pas indiqué dans les crises myasthéniques.

⁴ www.orpha.net

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

- ▶ La myasthénie est une maladie auto-immune qui entraîne des faiblesses musculaires fluctuantes et une fatigabilité excessive, qui peuvent altérer la qualité de vie des patients.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de deuxième intention qui doit être réservé aux patients avec myasthénie grave non équilibrée avec la forme à libération immédiate.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques, les autres anticholinestérasiques par voie orale (MESTINON 60 mg et MYTELASE) et PROSTIGMINE (voie injectable).

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MESTINON LP 180 mg est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de MESTINON LP 180 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Myasthénie grave non équilibrée avec la forme à libération immédiate » et à la posologie de l'AMM.

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

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

MESTINON LP 180 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique. La Commission souligne cependant l'intérêt de la forme LP 180 mg chez les patients avec myasthénie grave, non équilibrés avec la forme à libération immédiate.

08.3 Population cible

La population cible de MESTINON LP 180 mg correspond aux patients avec myasthénie grave non équilibrée avec la forme à libération immédiate. Elle peut être estimée à partir des éléments suivants.

Selon les données d'Orphanet, la prévalence de la myasthénie est actuellement estimée à environ 1/5 000 ce qui rapportée à la population française correspond à 13 200 patients.

Une étude épidémiologique suédoise rapporte que 10% des patients atteints de myasthénie généralisée présenteraient une symptomatologie sévère⁵, ce qui transposé à la France correspondrait effectivement à environ 1 320 patients par an.

⁵ [Kalb B](#) et al. Epidemiology of myasthenia gravis: a population-based study in Stockholm, Sweden. *Neuroepidemiology*. 2002 Sep-Oct;21(5):221-5.

Estimation :

Sur la base de ces données, la population cible de MESTINON LP 180 mg peut être estimée à 1 320 patients par an.

09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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