

AVIS DE LA COMMISSION

9 mai 2001

30 mai 2001

OTRASEL 1,25mg lyophilisat oral
Boîte de 30

Sélégiline

Laboratoires CEPHALON SAS

Liste 1

Date de l'AMM : 20 juin 2000

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif : Sélégiline

Originalité : forme orale lyophilisat dosée à 1,25mg de sélégiline.

Propriétés pharmacodynamiques : Antiparkinsonien.

La sélégiline inhibe sélectivement la MAO-B. Elle prévient la dégradation de la dopamine et de la \$-phényléthylamine dans le cerveau. La sélégiline peut être utilisée en monothérapie et permet de retarder significativement le démarrage d'un traitement par lévodopa. Elle potentialise et prolonge l'effet de la lévodopa administrée en association.

La sélégiline lyophilisat oral peut être utilisée pour les patients atteints de maladie de Parkinson qui présentent des troubles de la déglutition.

Propriétés pharmacocinétiques :

La sélégiline lyophilisat oral se dissout complètement dans les 10 secondes après avoir été placé sur la langue et, contrairement aux comprimés classiques, elle est principalement absorbée par voie pré-gastrique.

Les concentrations plasmatiques de sélégiline suite à l'administration de doses uniques de sélégiline lyophilisat oral de 1,25mg sont du même ordre que celles obtenues avec des comprimés classiques dosés à 10mg de sélégiline, mais elles sont beaucoup moins variables.

Après administration de 1,25 mg en lyophilisat de sélégiline, les concentrations plasmatiques des métabolites de la sélégiline , la N-Desméthylsélégiline et l-métamphétamine et l-Amphétamine ont été diminués de 88% et 92% en comparaison des concentrations atteintes après l'administration de comprimés classiques dosés à 10mg.

Indications thérapeutiques :

- Traitement d'appoint, en association avec la lévodopa (avec inhibiteurs de la décarboxylase périphérique), de la maladie de Parkinson. La sélégiline en association avec un traitement maximal par lévodopa est indiqué en particulier chez les patients qui présentent des fluctuations de leur condition telles que des fluctuations de type "fin de dose", effets "on-off", ou des dyskinésies.

- La sélégiline peut être utilisée seule dans la maladie de Parkinson peu évoluée pour un soulagement symptomatique et/ou pour retarder le recours à la lévodopa.

Posologie :

Lorsqu'elle est prescrite en monothérapie pour la première fois dans les stades préliminaires de la maladie de Parkinson ou à titre d'appoint à la lévodopa, la dose

initiale de sélégiline est de 1 lyophilisat oral à 1,25mg placé pour se dissoudre sur la langue le matin cinq minutes au moins avant le petit déjeuner. Le lyophilisat se dissoudra rapidement (en moins de 10 secondes) dans la bouche. Le patient ne doit pas manger, boire, se rincer ou se laver la bouche pendant 5 minutes après avoir pris son médicament, pour que la sélégiline puisse être absorbée au niveau pré-gastrique.

Lorsqu'un traitement d'appoint par la sélégiline est prescrit, une diminution de 10% à 30% de la dose de lévodopa est habituellement nécessaire. La diminution de la dose de lévodopa devra être progressive, à savoir par paliers de 10% tous les 3 à 4 jours.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2000)

N	:	Système nerveux central
04	:	Antiparkinsoniens
B	:	Dopaminergiques
D	:	Inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B
01	:	sélégiline

Classement dans la nomenclature ACP

N	:	Système nerveux central
C14	:	Parkinson
P2	:	Antiparkinsoniens dopaminergiques
4	:	IMAO de type B

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

- Les antiparkinsoniens

Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments à base de sélégiline :

Médicament de référence : DEPRENYL 5mg, comprimé sécable

Médicaments génériques : SELEGILINE BAYER 5mg , comprimé sécable

SELEGILINE MERCK 5mg , comprimé

SELEGILINE RATIOPHARM 5mg , comprimé sécable

SELEGILINE BIOGARAN 5mg , comprimé

SELEGILINE G GAM 5mg , comprimé sécable

Evaluation concurrentielle

- . Médicaments de comparaison au titre de l'article R.163-18 du code de la sécurité sociale, et notamment :

- le premier en nombre de journées de traitement :
DEPRENYL
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
les sélégilines génériques
- le dernier inscrit :
SELEGILINE G GAM

Sources : - Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (2000)
- Journal Officiel

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Une étude clinique (phase III) ouverte, randomisée, en groupe parallèle visait à comparer l'efficacité et la sécurité de la forme lyophilisat de sélégiline versus une forme comprimé de sélégiline. 197 patients parkinsoniens (grade 2 ou plus dans la classification de Hoehn et Yahr) traités par lévodopa et/ou agonistes dopaminergiques et sélégiline ont été randomisés après une phase de 4 semaines de traitement sous 10 mg de sélégiline comprimé (en association avec de la lévodopa) dans l'un des 3 groupes suivants:

groupe 1 : OTRASEL 1,25mg lyophilisat

groupe 2 : sélégiline 10mg lyophilisat

groupe 3 : sélégiline 10mg comprimé.

La durée de l'étude a été de 12 semaines.

Efficacité :

L'équivalence thérapeutique a été montrée sur le score global de l'échelle UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale, critère primaire d'évaluation) entre la forme lyophilisat à 1,25mg et la forme comprimé à 10mg. OTRASEL peut être considérée comme une forme « supradisponible » de sélégiline.

Effets indésirables :

Cinq cas d'ulcérations de la bouche et de stomatites ont été rapportés au cours des études.

Une réduction des effets indésirables pouvant être liés aux métabolites amphétaminiques de la sélégiline n'a pas été démontrée.

Par ailleurs, le nombre relativement important de sortie d'étude dans les groupes sélégiline -lyophilisat (40/126) est mal discuté.

Service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est modeste.

Cette spécialité est un médicament d'appoint.

Il existe des alternatives médicamenteuses

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est modéré.

Amélioration du service médical rendu

OTRASEL présente une Amélioration du service médical rendu de niveau IV en termes de commodité d'emploi et de réduction de dose par rapport aux formes comprimées de sélégiline actuellement disponibles.

Stratégie thérapeutique recommandée

La place dans la stratégie thérapeutique de la sélégiline se situe principalement aux stades précoces de la maladie en monothérapie.

Pour les patients présentant un trouble de la déglutition et traités par l'association sélégiline - lévodopa, la forme lyophilisat supradisponible de sélégiline peut être utile et constituer une alternative facilitant l'absorption du principe actif.

Population cible :

La population cible d'OTRASEL, telle que définie par le libellé de l'A.M.M., est constituée de l'ensemble des parkinsoniens soit 120 000 à 130 000 patients.

A titre indicatif, 90% des Parkinsoniens sont traités par lévodopa (Doréma hiver 99/00) et des complications motrices apparaissent chez 86% d'entre eux (Conférence de Consensus ANAES 2000).

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription de OTRASEL 1,25mg lyophilisat sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications de l'AMM.

Conditionnement

Le conditionnement en boîte de 30 est adapté aux posologies préconisées par l'AMM.

Taux de remboursement : 35%