

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 octobre 2005

XÉNAZINE 25 mg, comprimé sécable
flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 112
comprimés : 369 319-1

Laboratoire OPi

tétrabénazine
Liste II

Date de l'AMM (procédure nationale) : 28/07/2005

Motif de la demande :Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Tétrabénazine

1.2. Indications

- Mouvements anormaux liés à la maladie de Huntington
- Hémiballisme

1.3. Posologie

Administration orale.

Adultes

Maladie de Huntington

La posologie moyenne utilisée est de 25 mg (1 comprimé) 2-3 fois par jour, soit 50 à 75 mg par jour.

Hémiballisme

La posologie moyenne est de 25 mg (1 comprimé) 3 fois par jour soit 75 mg par jour.

Dans les deux cas, la dose peut être augmentée progressivement, en fonction du seuil de tolérance, jusqu'à la dose maximale recommandée de 200 mg.

Personnes âgées

Commencer le traitement par 12,5 mg (1/2 comprimé) 2-3 fois par jour. Augmenter la dose progressivement en fonction de la tolérance jusqu'à 25 mg (1 comprimé) 2-3 fois par jour, soit 50 à 75 mg par jour.

Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé pour cette population.

Insuffisants rénaux

En l'absence de données, l'utilisation est déconseillée dans cette population.

Enfants

En l'absence de données, l'utilisation est déconseillée dans cette population.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

N	: Système nerveux
N05	: Psycholeptiques
N05A	: Antipsychotiques
N05AK	: Neuroleptiques utilisés dans les dyskinésies tardives
N05AK01	: Tétrabénazine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Aucune spécialité n'est spécifiquement indiquée dans le traitement de la chorée de Huntington.
Aucune spécialité n'est indiquée dans le traitement de l'hémiballisme.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Certains neuroleptiques sont indiqués chez l'adulte et l'enfant dans le traitement des chorées et de la maladie des tics de Gilles de la Tourette :

pimozide - ORAP 1 et 4 mg comprimé

tiapride - TIAPRIDAL 100 mg comprimé sécable et génériques, TIAPRIDAL solution buvable

halopéridol - HALDOL FAIBLE 0,5 mg/ml solution buvable (halopéridol) et générique

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Données issues de l'utilisation de la spécialité dans le cadre de l'ATU

La tétrabénazine a fait l'objet d'une ATU nominative depuis 1996 dans les indications suivantes :

- Blépharospasme (1%)
- Chorée de Huntington (8 %)
- Dyskinésie post neuroleptique (60 %)
- Dystonies résistantes (24 %)
- Gilles de la Tourette (5 %)
- Syndrome de Meige (2 %)
- Hémiballisme (< 1 %)

Environ 220 traitements ont été instaurés par an entre 2003 et 2005.

3.2. Données d'efficacité dans les mouvements anormaux liés à la maladie de Huntington

Le laboratoire a présenté quatre études contrôlées :

- Etude Marshall (versus placebo, 84 patients)
- Etude Mc Lellan (versus thiopropazate et placebo, 10 patients)
- Etude Swash (versus amantadine, 17 patients)
- Etude Asher (versus placebo, 33 patients)

et trois études de cohorte non contrôlées :

- Etude Baylor (357 patients)
- Etude Jankovic (400 patients)
- Etude Ondo (19 patients)

3.2.1. Etudes comparatives versus placebo

Deux études (Asher¹, Mc Lellan²) double-aveugle versus placebo, réalisées en cross-over ont évalué l'efficacité de la tétrabénazine chez des patients ayant des mouvements anormaux

¹ Asher SW, Aminoff MJ. Tetrabenazine and movement disorders. Neurology 1981;31:1051-1054.

² Mc Lellan DI. A double blind trial of tetrabenazine, thiopropazate and placebo in patients with chorea. Lancet 1974;1:104.

d'étiologies diverses. Neuf patients présentaient une maladie de Huntington dans chacune des deux études. L'efficacité de la tétrabénazine (50 à 200 mg/j) a été évaluée à l'aide de l'examen clinique (pas d'amélioration, amélioration faible, modérée ou importante), d'enregistrements vidéo ou de tests de dextérité manuelle. Les résultats ont été en faveur d'une meilleure efficacité de la tétrabénazine par rapport au placebo.

L'étude Marshall³ randomisée, double aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de la tétrabénazine à celles du placebo chez 84 patients ayant une maladie de Huntington après 12 semaines de traitement. La titration de la tétrabénazine a été réalisée pendant 7 semaines jusqu'à un maximum de 100 mg par jour.

Le critère principal de l'étude était la variation moyenne du score de chorée de l'évaluation motrice UHDRS⁴ par rapport à l'état initial. Le score de chorée UHDRS initial moyen était de 15 points dans les deux groupes de traitement. La variation moyenne du score de chorée a été de -5 sous tétrabénazine (n=54) et de -1,5 sous placebo (n=30). La proportion de patients répondeurs, définis comme ayant eu une réduction d'au moins 3 points du score de chorée, a été de 69% (37/54) dans le groupe tétrabénazine et de 23% dans le groupe placebo (7/30).

Le score total de l'évaluation motrice UHDRS n'a pas différencié entre les deux groupes.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été : fatigue (22%), insomnie (22%), dépression (15%), chute (15%) et sédation (15%). Quatre patients sous tétrabénazine (versus un patient sous placebo) ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables graves.

56% des patients du groupe tétrabénazine et 67% des patients du groupe placebo recevaient un antidépresseur à l'inclusion. L'événement indésirable décrit comme "dépression" ou "aggravation de la dépression" a été rapporté sous tétrabénazine chez 8 patients; sept de ces patients avaient un score HAMD-17 inférieur à 15. Un décès par suicide a été observé sous tétrabénazine.

3.2.2. Etudes comparatives versus traitement actif

L'étude Mc Lellan randomisée, double aveugle, cross-over, a comparé l'efficacité de la tétrabénazine (jusqu'à 200 mg par jour), du thiopropazate (30 mg) et du placebo chez 10 patients dont neuf avaient une maladie de Huntington.

L'évaluation a été réalisée à l'aide de l'examen clinique, d'enregistrements vidéo et de tests de dextérité manuelle. Une amélioration clinique modérée ou importante a été observée chez huit patients après deux semaines de tétrabénazine (versus un patient sous thiopropazate).

Dix-huit événements indésirables ont été rapportés chez 8 patients sous tétrabénazine ; sept événements ont été rapportés chez 6 patients sous thiopropazate.

L'étude Swash⁵ a évalué chez 7 patients ayant une chorée de Huntington l'efficacité de la tétrabénazine par rapport à celle de l'amantadine. L'étude, en cross-over, comportait des périodes de traitement de deux semaines chacune. Une amélioration appréciée par l'examen clinique et l'enregistrement vidéo a été observée chez 6 des 7 patients lors du traitement par tétrabénazine. Aucune amélioration n'a été observée sous amantadine.

³ A randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tetrabenazine in Patients With Huntington's Disease. Rapport d'étude fourni par le laboratoire - Movement Disorders, Vol.19, N°9, 2004 (abstract)

⁴ Unified Huntington's Disease Rating Scale. Cette échelle UHDRS comporte plusieurs domaines d'évaluation dont l'évaluation motrice définie à l'aide de 15 items. Le score de chorée, qui correspond à l'item 12 de cette évaluation, quantifie la sévérité des mouvements choréiques au niveau de la face, de la bouche, du tronc et des extrémités. Ce score est coté de 0 à 28.

⁵ Swash M. Treatment of involuntary movement disorders with tetrabenazine. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 1972;35(2):186-91.

L'étude Gimenez⁶, en simple aveugle et cross-over, a comparé tétrabénazine (dose moyenne de 111 mg/j) versus halopéridol (dose moyenne de 6 mg/j) chez 11 patients. Chez six patients, l'amélioration observée sous tétrabénazine a été supérieure à celle observée sous halopéridol ; chez trois patients, l'amélioration observée sous tétrabénazine a été inférieure à celle observée sous halopéridol. Chez deux patients, l'amélioration a été comparable entre les deux groupes de traitement. La différence entre les deux traitements n'a pas été significative. Trois dépressions sévères ont été rapportées sous tétrabénazine ; trois patients sous halopéridol ont développé des dyskinésies tardives.

3.3. Efficacité dans l'hémiballisme

Les données dans cette pathologie sont limitées à quelques patients inclus dans des études évaluant l'efficacité de la tétrabénazine dans le traitement de mouvements anormaux d'origines diverses.

3.4. Données de tolérance

L'étude ouverte Jankovic⁷ rapporte le suivi de 400 patients ayant des mouvements anormaux d'origines diverses (29 patients présentaient une maladie de Huntington) traités par tétrabénazine (de 25 mg à 400 mg/j) pendant une durée moyenne de 29 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : somnolence/fatigue (36,5%), insomnie (11%), syndrome parkinsonien (28,5%), dépression (15%).

L'analyse rétrospective Baylor Database⁸ rapporte le suivi d'une cohorte de 357 patients ayant des mouvements anormaux d'origines diverses (48 patients présentaient une maladie de Huntington), traités par tétrabénazine (dose maximale de 200 mg/j) entre janvier 1997 et mars 2002. Au moins un événement indésirable a été rapporté chez 203 patients ; quarante-quatre événements ont été sévères. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été : fatigue (27%), parkinsonisme (18%), dépression (11%).

Il n'a pas été observé de cas de dyskinésies tardives chez les patients ayant une chorée de Huntington traités par tétrabénazine. Des cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été décrits chez les patients ayant une chorée de Huntington traités par la tétrabénazine.

L'étude Ondo⁹ rapporte le suivi de 19 patients ayant une chorée de Huntington traités par la tétrabénazine sur une période moyenne de 6 mois. Chez treize de ces patients, d'autres thérapeutiques avaient été jugées inefficaces. Les événements indésirables rapportés ont été : akathisie, insomnie, constipation, dépression, fatigue et hypersialorrhée.

3.5. Conclusion

Les études présentées par la firme sont anciennes, à l'exception de l'étude Marshall dont les résultats sont en faveur d'un effet notable de la tétrabénazine dans le traitement des mouvements anormaux liés à la maladie de Huntington.

Les données comparatives versus neuroleptiques, notamment halopéridol sont insuffisantes.

⁶ Gimenez-Roldan S, Mateo D. Huntington disease : tetrabenazine compared to haloperidol in the reduction of involuntary movements. *Neurologia* 1989;4(8):282-7.

⁷ Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997;48(2),358-362.

⁸ Baylor retrospective clinical efficacy and safety study. Rapport fourni par la firme.

⁹ Ondo WG et al. Tetrabenazine Treatment for Huntington's Disease-Associated Chorea. *Clinical Neuropharmacology* 2002;25(6):300-302.

Quelques cas de patients ayant un hémiballisme et traités par tétrabénazine ont été documentés ; les données sont donc limitées.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous tétrabénazine sont d'ordre neuropsychiatrique : fatigue, somnolence, parkinsonisme, dépression.

Le résumé des caractéristiques du produit mentionne qu'il est déconseillé d'instaurer un traitement par tétrabénazine chez un patient traité pour un syndrome dépressif.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Maladie de Huntington

La maladie de Huntington est une maladie neurodégénérative grave d'origine génétique associant des troubles cognitifs, psychiatriques et moteurs entraînant une altération progressive des capacités physiques et intellectuelles à l'origine de perturbations de la vie sociale et professionnelle. La progression de la maladie est insidieuse et engage le pronostic vital. Il s'agit d'une pathologie orpheline.

La tétrabénazine est un traitement symptomatique limité aux troubles moteurs de la maladie de Huntington.

Les alternatives sont peu nombreuses et mal évaluées.

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

Intérêt de santé publique :

Le fardeau induit par les mouvements anormaux liés à la maladie de Huntington est faible, compte tenu de la rareté de cette affection.

XÉNAZINE présente un intérêt thérapeutique dans la prise en charge des mouvements anormaux dans la mesure où les patients ne sont pas correctement contrôlés par les neuroleptiques existants. A ce titre, XÉNAZINE apporte une réponse à un besoin de santé publique.

Les données disponibles à ce jour ne permettent pas de quantifier l'impact de XÉNAXINE sur la morbi-mortalité comparativement aux alternatives thérapeutiques. Selon l'avis d'experts, il est cependant attendu un impact faible.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité XÉNAXINE dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

Hémiballisme

L'hémiballisme est caractérisé par la survenue de mouvements anormaux brusques impliquant tout l'hémicorps et consécutifs à une atteinte centrale (accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, cause infectieuse...). La majorité des formes sont réversibles. Dans les formes persistantes, le handicap est important.

Les données d'efficacité de la tétrabénazine sont très limitées. Le traitement est symptomatique. Les alternatives thérapeutiques sont mal évaluées.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est mal établi.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau associé à l'hémiballisme est impossible à estimer, compte tenu de l'absence de données épidémiologiques dans cette pathologie. L'impact de XÉNAZINE sur la morbidité ne peut être évalué du fait de l'absence de données cliniques spécifiques dans cette indication.

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité XÉNAZINE dans cette indication.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans un contexte d'insuffisance d'évaluation des neuroleptiques utilisés dans les mouvements anormaux liés à la maladie de Huntington, XÉNAZINE apporte une amélioration du service médical rendu modeste (ASMR III) dans la prise en charge des patients dans cette indication. La Commission constate l'insuffisance des données comparatives évaluant la tétrabénazine versus traitement actif dans cette indication.

Au regard de l'insuffisance des données dans l'hémiballisme, la Commission considère que XÉNAZINE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans cette indication (ASMR V).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Maladie de Huntington

La prise en charge de la maladie de Huntington repose sur le traitement symptomatique des troubles cognitifs, psychiatriques et moteurs de la maladie. Elle doit être pluridisciplinaire et les thérapies de soutien (telles que kinésithérapie, ergothérapie, psychothérapie, thérapies occupationnelles et de relaxation...) ont une place importante.

La prise en charge actuelle médicamenteuse des troubles moteurs liés à la maladie de Huntington repose sur l'utilisation de neuroleptiques (halopéridol, pimozide, tiapride).

La tétrabénazine est indiquée chez les patients ayant des troubles moteurs invalidants. Il est déconseillé d'instaurer un traitement par tétrabénazine chez les patients traités pour un syndrome dépressif.

Hémiballisme

XÉNAZINE est la seule spécialité indiquée dans le traitement de l'hémiballisme.

4.4. Population cible

Maladie de Huntington

Le nombre de patients ayant une forme symptomatique de maladie de Huntington est estimé à environ 6 000 patients en France.

90% des patients présentent des mouvements anormaux dont un tiers une chorée invalidante.

Le traitement ne devra pas être instauré chez les patients traités pour un syndrome dépressif.

La population cible des patients pouvant être traités par XÉNAZINE dans cette indication est estimée à environ 1 500 patients.

Hémiballisme

Les données épidémiologiques dans cette indication sont extrêmement limitées. L'évolution est dans 90% des cas réversible en 1 à 12 semaines. La Commission estime à une centaine le nombre de patients par an susceptibles de recevoir un traitement par XÉNAZINE dans cette indication.

La population cible susceptible de recevoir un traitement par XÉNAZINE pour l'ensemble des deux indications est de l'ordre de 1500 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.

4.5.1. Conditionnement

Le conditionnement en flacon de 112 comprimés n'est pas adapté à la posologie de traitement (2 à 3 comprimés par jour).

Un flacon de 90 comprimés serait plus adapté.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%