



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 octobre 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2005 (JO du 31 janvier 2008)

TILCOTIL 20 mg, suppositoire
B/10 (CIP : 331 502-3)

TILCOTIL 20 mg, comprimé pelliculé sécable
B/15 (CIP: 344 561-3)

Laboratoire MEDA PHARMA

Ténoxycam

Code ATC : M01AC02 (AINS)

Liste I

Date de l'AMM (procédure nationale) : 29/12/1986 (comprimé) 09/12/1988 (suppositoire)

Motif de la demande :

- renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux,
- réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission de la Transparence en application de l'article R 163-21 du Code la Sécurité Sociale.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ténoxica

1.2. Indications

« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du ténoxica, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées (chez l'adulte et l'enfant de 15 ans pour le pelliculé seulement) au :

Traitement symptomatique au long cours :

- Des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique
- De certaines arthroses douloureuses et invalidantes

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :

- rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites
- affections aiguës post-traumatiques de l'appareil locomoteur
- arthroses
- lombo-radiculalgies sévères (comprimé pelliculé seulement). »

1.3. Posologie

« TILCOTIL 20 mg, suppositoire - Voie rectale - Réservé à l'adulte et l'enfant à partir de 16 ans

- 1 suppositoire à 20 mg, soit 20 mg de ténoxica par jour
- L'administration de doses supérieures à 20 mg de ténoxica augmente le risque d'effets indésirables, sans gain net d'efficacité. La dose quotidienne totale de ténoxica administrée sous quelque forme que ce soit, ne doit pas dépasser la dose maximale recommandée de 20 mg par jour
- Le choix de l'utilisation de la voie rectale ou orale n'est déterminé que par la commodité d'administration du médicament
- Le traitement par voie rectale ne doit dépasser 10 jours. Le relais sera pris par voie orale, si nécessaire

TILCOTIL 20 mg, comprimé pelliculé sécable

Mode d'administration : voie orale

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau

Posologie :

1 comprimé à 20 mg, soit 20 mg de ténoxycam par jour

- chez le sujet âgé ou porteur de polypathologie, il est recommandé de commencer par la dose de 10 mg/jour pour s'assurer de la bonne tolérance avant d'atteindre la posologie habituelle
- Un ajustement posologique peut-être effectué en fonction de la réponse initiale au traitement en réduisant la posologie de ténoxycam à 10 mg, en cas de franche amélioration
- L'administration de doses supérieures à 20 mg de ténoxycam augmente le risque d'effets indésirables, sans gain net d'efficacité. La dose quotidienne totale de ténoxycam, administrée sous quelque forme que ce soit, ne doit pas dépasser la dose maximale recommandée de 20 mg par jour

Fréquence d'administration : Le traitement est à prendre au cours d'un repas, en une seule prise. »

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION DE LA COMMISSION
--

Suppositoires 20 mg

Avis de la Commission du 15 février 1989

Les suppositoires sont une alternative à la forme orale.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics.

Avis de la Commission du 1^{er} avril 1992

La Commission relève que les prescriptions de cette forme de TILCOTIL ont été plus restreintes que celles qui avaient été escomptées.

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la Commission du 10 janvier 2001 - Réévaluation

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës d'arthroses

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Cette spécialité est un médicament de recours.

Traitement symptomatique au long cours : des rhumatismes inflammatoires chroniques notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés, tels que syndrome de Fiessinger - Leroy - Reiter et rhumatisme psoriasique

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Cette spécialité est un médicament de recours.

Le service médical rendu par TILCOTIL dans ces indications est **modéré**.

Avis de la Commission du 15 février 2006 – Renouvellement de l'inscription

TILCOTIL 20 mg, suppositoire, est un médicament de première ou deuxième intention.

Pour la forme suppositoire, des effets locaux liés à la voie d'administration peuvent survenir.

La toxicité locale est d'autant plus fréquente et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration et la posologie élevés.

En conséquence, la voie orale est à privilégier par rapport à la voie rectale dans le traitement au long cours.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est modeste dans l'ensemble des indications.

Le service médical rendu par cette spécialité est **modéré** dans l'ensemble des indications.

Comprimés pelliculé 20 mg

Avis de la Commission du 5 septembre 1990 - Renouvellement d'inscription

Boîte de 16

Avis favorable au maintien de l'inscription.

Avis de la Commission du 3 novembre 1993 – Renouvellement d'inscription

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la Commission du 5 mars 1997 – Extension d'indication

La place des AINS dans la stratégie thérapeutique du traitement symptomatique des lomboradiculalgies est importante.

Le ténoxicam n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments directement comparables.

Avis de la Commission du 8 octobre 1997 – Renouvellement d'inscription

Boîte de 16

Compte tenu de la nature des indications thérapeutiques de TILCOTIL 20mg, de son rapport bénéfice/risque et des autres thérapies disponibles, le service médical rendu par TILCOTIL 20mg justifie le maintien de sa prise en charge.

Avis de la Commission du 13 mai 1998 - Renouvellement d'inscription

Boîte de 16 et injectable

Compte tenu de la nature des indications thérapeutiques de TILCOTIL 20mg, de son rapport bénéfice/risque et des autres thérapies disponibles, le service médical rendu par TILCOTIL 20mg justifie le maintien de sa prise en charge.

Avis de la Commission du 7 octobre 1998

Boîte de 15 en remplacement de la boîte de 16

Proposition d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics.

Avis de la Commission du 17 octobre 2001 - Réévaluation

Boite de 15 et injectable

Après avoir étudié l'ensemble des indications, la Commission a retenu pour la réévaluation du service médical rendu de cette spécialité les indications suivantes :

- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des radiculalgies et traitement symptomatique au long cours : des rhumatismes inflammatoires chroniques notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés, tels que syndrome de Fiessinger - Leroy - Reiter et rhumatisme psoriasique ; le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës d'arthroses, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.
- Traitement symptomatique de courte durée des lombalgies sévères, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modeste.

Cette spécialité est un médicament de première intention (de recours dans les lombalgies sévères).

Le service médical rendu par cette spécialité est **important**.

Avis de la Commission du 15 février 2006 – Renouvellement de l'inscription

Il s'agit d'un médicament de première ou deuxième intention.

Les effets indésirables sont les effets indésirables classiques des AINS : troubles gastro-intestinaux, réactions d'hypersensibilité (dermatologique, respiratoire, générale), effets sur le système nerveux central, réactions cutané-muqueuses, modifications biologiques (hépatiques, rénales, hématologiques).

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important dans :

- o le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
- o le traitement des radiculalgies

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est moyen dans :

- o le traitement de l'arthrose.
- o le traitement des rhumatismes abarticulaires tels que périarthrite scapulo-humérales, tendinites, bursites.
- o le traitement des lombalgies

Le service médical rendu par cette spécialité est **important** dans les indications suivantes :

- o rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
- o le traitement de l'arthrose.
- o le traitement des radiculalgies

Le service médical rendu par cette spécialité est **modéré** dans les indications suivantes :

- o le traitement des rhumatismes abarticulaires tels que périarthrite scapulo-humérales, tendinites, bursites.
- o le traitement des lombalgies

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2012

M	Muscle et squelette
M01	Antiinflammatoires et antirhumatismaux
M01A	Antiinflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens
M01AC	Oxicams
M01AC02	Ténoxicam

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des oxicams.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des spécialités utilisées dans la prise en charge des affections visées par TILCOTIL.

4.1. Rappel du contexte d'évaluation des AINS de la classe des oxicams

Comme tous les AINS, il a fait l'objet de plusieurs réévaluations de son rapport bénéfice risque par l'agence européenne du médicament (EMA).

En octobre 2005, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a rendu les conclusions d'une évaluation des données de tolérance des AINS non sélectifs, effectuée à la demande de la Commission Européenne en vue d'identifier leurs éventuels risques, notamment cardiovasculaires, gastro-intestinaux et cutanés. Le CHMP a conclu que : « l'intérêt thérapeutique de ces médicaments n'était pas remis en cause et leur balance bénéfice/risque restait positive ». Toutefois, il avait décidé d'harmoniser les résumés des caractéristiques des produits (RCP) de l'ensemble des AINS, en raison des disparités observées au sein des pays de l'Union Européenne. Cette harmonisation a conduit à l'ajout de mentions portant sur le risque d'insuffisance cardiaque et d'hypertension artérielle, de complications digestives et d'atteintes cutanées graves.

Le RCP du TILCOTIL qui mentionnait déjà ces risques n'a pas été modifié.

Le CHMP a également conclu à la nécessité d'évaluer de façon approfondie le rapport bénéfice/risque de certains AINS (piroxicam, kétoprofène et kétorolac). Bien qu'appartenant à la classe des oxicams comme le piroxicam, le ténoxycam n'a pas été inclus dans cette réévaluation.

Cet examen, achevé en juin 2006, a fait apparaître un risque potentiellement accru de réactions gastro-intestinales et cutanées (y compris une éruption bulleuse pouvant être fatale) avec les formulations systémiques du piroxicam par rapport aux autres AINS non sélectifs (conclusions du CHMP publiées le 21 juin 2007). Le CHMP a cependant estimé que « le rapport/bénéfice risque du piroxicam demeurerait positif dans le traitement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, sous réserve de modifier les conditions d'utilisation de ces médicaments (deuxième intention lorsqu'un AINS est indiqué, le traitement doit être reconsidéré au bout de 14 jours de traitement). Pour le traitement d'autres pathologies en phase aiguë, le rapport bénéfice/risque a été considéré comme négatif en raison d'une demi-vie longue (50 heures) du piroxicam et de son profil de tolérance ».

En 2006, l'EMA a procédé à une évaluation des nouvelles données concernant la tolérance cardiovasculaire de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) classiques* n'incluant pas le ténoxycam.

En octobre 2011, l'EMA a annoncé qu'une nouvelle réévaluation du risque cardiovasculaire des AINS classiques était en cours afin de mettre à jour ses recommandations de 2006. A la date de la rédaction de ce document, cette réévaluation est toujours en cours.

Dans le cadre de l'examen du renouvellement d'inscription des spécialités TILCOTIL qui appartiennent à la même classe que le piroxicam, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer le SMR de ces spécialités en application de l'article R. 163-21.

* diclofenac, etodolac, ibuprofène, indométhacine, kétoprofène, kétorolac, méloxicam, nabumétone, naproxène, nimesulide et piroxicam

4.2. Efficacité

Depuis le dernier avis de la commission de 2006 (renouvellement d'inscription), aucune nouvelle donnée clinique évaluant l'efficacité du ténoxicam n'a été fournie par le laboratoire. Aucune méta-analyse ou revue de la littérature récente incluant le ténoxicam dans les indications AMM n'a été retrouvée.

4.3. Effets indésirables

Entre le 1er janvier 2006 et le 20 février 2009, 69 événements indésirables dont 33 graves ont été rapportés incluant 2 décès. L'imputabilité de ces décès au ténoxicam n'a pas pu être établie en raison d'une histoire médicale confuse et /ou de co-médications.

Une analyse des affections cutanées rapportées en France entre le 31 juillet 1989 et le 7 février 2011 a été présentée. Un total de 269 événements indésirables dont 86 graves attendus et 146 non graves attendus a été rapporté.

Le département de la pharmacovigilance de l'ANSM a été interrogé, après consultation des bases disponibles, aucune alerte de tolérance concernant le ténoxicam n'a été mise en évidence.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile février 2012), les spécialités TILCOTIL ont fait l'objet de 221 000 prescriptions. La forme comprimé représentait 204 000 (92,3%) prescriptions et la forme suppositoire 170 000 (7,7%) prescriptions. La posologie moyenne journalière a été de 1 unité par jour.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique, potentiellement grave et invalidant, qui touche plus fréquemment les femmes.

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire chronique qui touche avec prédilection la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques (forme axiale) ainsi que des enthèses périphériques (en particulier au talon). La maladie débute généralement entre 15 et 40 ans et touche trois fois plus souvent l'homme que la femme.

Le syndrome Fiessinger Leroy-Reiter est un rhumatisme inflammatoire aigu ou subaigu typiquement associé à des manifestations digestives, urétrales et/ou oculaires. Il entre dans le cadre des arthrites réactionnelles.

Il touche essentiellement l'homme jeune. Il peut évoluer vers une spondylarthropathie, notamment chez les sujets génétiquement prédisposés.

Le rhumatisme psoriasique est un rhumatisme inflammatoire chronique très variable dans son expression clinique et son évolution.

L'arthrose est une maladie de l'articulation dont la prévalence augmente avec l'âge. Elle peut entraîner une douleur et se caractérise par une évolution potentielle vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie. Les formes invalidantes, en particulier de la hanche et du genou, relèvent de la chirurgie.

Les rhumatismes abarticulaires sont douloureux et/ou invalidants, mais leur évolution est en règle spontanément favorable au bout de quelques semaines.

Les radiculalgies sont des affections douloureuses et invalidantes d'évolution généralement favorable sous traitement médical.

La lombalgie aiguë commune est une affection bénigne spontanément résolutive chez la plupart des patients. Elle évolue parfois vers une forme chronique, potentiellement invalidante.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Il s'agit de médicaments de première ou deuxième intention.

Les effets indésirables de la forme orale sont les effets indésirables classiques des AINS : troubles gastro-intestinaux, réactions d'hypersensibilité (dermatologique, respiratoire, générale), effets sur le système nerveux central, réactions cutanéo-muqueuses, modifications biologiques (hépatiques, rénales, hématologiques).

Pour la forme suppositoire, des effets locaux liés à la voie d'administration peuvent survenir. La toxicité locale est d'autant plus fréquente et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration et la posologie élevés.

En conséquence, la voie orale est à privilégier par rapport à la voie rectale dans le traitement au long cours.

Le rapport efficacité / effets indésirables de la forme comprimé reste important dans :

- o le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
- o le traitement des radiculalgies.

Il reste moyen dans :

- o le traitement de l'arthrose,
- o le traitement des rhumatismes abarticulaires tels que périarthrite scapulo-humérales, tendinites, bursites,
- o le traitement des lombalgies.

Le rapport efficacité / effets indésirables de la forme suppositoire reste moyen dans l'ensemble de ses indications.

Le service médical rendu par TILCOTIL 20 mg comprimé pelliculé **reste important** dans les indications suivantes :

- o rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
- o le traitement de l'arthrose.
- o le traitement des radiculalgies

et **reste modéré** dans les indications suivantes :

- o le traitement des rhumatismes abarticulaires tels que périarthrite scapulo-humérales, tendinites, bursites.
- o le traitement des lombalgies

Le service médical rendu par TILCOTIL suppositoire **reste modéré** dans l'ensemble de ses indications.

6.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et aux posologies de l'AMM.

6.2.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

6.2.2. Taux de remboursement :

TILCOTIL 20 mg, comprimé pelliculé sécable : 65%

TILCOTIL 20 mg, suppositoire : 30%