



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 octobre 2016

tétrabénazine

XENAZINE 25 mg, comprimé sécable

Flacon de 112 comprimés sécables (CIP : 34009 369 319 1 6)

Laboratoire EUSA PHARMA S.A.S.

Code ATC	N07XX06 (autres médicaments en relation avec le système nerveux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Mouvements anormaux liés à la maladie de Huntington. Hémiballisme. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 28 juillet 2005 Rectificatif du 25 novembre 2015 (rubrique 4.4 du RCP)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II Médicament d'exception	
Classification ATC	2016 N N07 N07X N07XX N07XX06	Système nerveux Autres médicaments du système nerveux Autres médicaments du système nerveux Autres médicaments du système nerveux Tétrabénazine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 20/07/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 30 novembre 2011, la Commission a considéré que le SMR de XENAZINE était important dans les indications de son AMM.

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Mouvements anormaux liés à la maladie de Huntington.
Hémiballisme. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les données de trois études ouvertes, non contrôlées^{1,2,3}.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} novembre 2014 au 31 octobre 2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, une modification du RCP concernant la rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi » a été réalisée. (cf. Annexe)

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), XENAZINE a fait l'objet de 4 238 prescriptions.

Ce faible nombre de prescriptions ne permet pas d'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la maladie de Huntington et l'hémiballisme et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 30 novembre 2011, la place de XENAZINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Frank S. Tetrabenazine as anti-chorea therapy in Huntington Disease: an open-label continuation study. Huntington Study Group/TETRA-HD Investigators. BMC Neurology 2009; 9: 62.

² Fekete R, Jankovic A.D.J. Clinical Assessment of the Effect of Tetrabenazine on Functional Scales in Huntington Disease: A Pilot Open Label Study. Tremor and Other Hyperkinetic Movements - published by: The Center for Digital Research and Scholarship.

³ Shen V, Clarence-Smith K, Hunter C & Jankovic J. Safety and Efficacy of Tetrabenazine and Use of Concomitant Medications During Long-Term, Open-Label Treatment of Chorea Associated with Huntington's and Other Diseases. Tremor and Other Hyperkinetic Movements - published by: The Center for Digital Research and Scholarship.

⁴ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Maladie de Huntington - Centre de Référence National sur la maladie de Huntington, Août 2015.

⁵ Burgunder JM, Guttman M, Perlman S, Goodman N, van Kammen DP, Goodman LV. An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Chorea in Huntington's disease [Internet]. Version 168. PLoS Currents: Huntington Disease. 2011 Aug 4 [revised 2011 Oct 11]

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 30 novembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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.

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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XENAZINE reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

▶ Conditionnements

Le conditionnement en flacon de 112 comprimés n'est pas adapté à la posologie (2 à 3 comprimés par jour) et à la durée de traitement. Un flacon de 90 comprimés serait plus adapté.

Le conditionnement en flacon de ces spécialités pharmaceutiques est inapproprié à la délivrance en pharmacie d'officine hors Préparation des Doses à Administrer (PDA) et ne garantit pas l'identification de l'unité de prise.

RCP approuvé par ANSM en novembre 2014	RCP approuvé par ANSM en novembre 2015
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi La tétrabénazine devrait être titrée afin de déterminer la dose la plus appropriée pour chaque patient. Lors de la première administration, la tétrabénazine doit être titrée progressivement durant plusieurs semaines afin d'identifier la dose qui à la fois réduit la chorée et est bien tolérée. Si un effet indésirable ne disparaît pas ou ne s'atténue pas, l'arrêt du traitement devra être considéré. Lorsque la dose appropriée a été déterminée, le traitement devra être réévalué périodiquement selon l'état du patient. <u>Dépression/Suicidalité</u> La tétrabénazine peut provoquer une dépression ou aggraver une dépression préexistante. Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients prenant le médicament. Il convient d'être particulièrement prudent lorsque l'on traite des patients ayant un antécédent de dépression, de tentatives de suicides ou d'idées suicidaires (voir rubrique 4.3). Les patients doivent être étroitement surveillés afin d'identifier la survenue de tels effets indésirables. Les patients ainsi que le personnel soignant doivent être informés de ces risques. Toute suspicion doit être immédiatement communiquée au médecin. La dépression et les idées suicidaires peuvent être maîtrisées par une diminution de la dose de tétrabénazine et/ou l'instauration d'un traitement antidépresseur. Si la dépression ou les idées suicidaires sont profondes ou persistent, l'arrêt du traitement par la tétrabénazine et l'instauration d'un traitement antidépresseur doivent être envisagés. Les IMAO ne doivent pas être utilisés pendant les deux premières semaines suivant la dernière prise de tétrabénazine afin d'éviter une interaction médicamenteuse potentiellement grave (voir rubriques 4.3 et 4.5).	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi La dose de tétrabénazine doit être titrée pour déterminer la dose la plus appropriée à chaque patient. Des études in vitro et in vivo indiquent que les métabolites α-HTBZ et β-HTBZ de la tétrabénazine sont des substrats pour le cytochrome CYP2D6 (voir section 5.2). En conséquence, le dosage pourrait être influencé par le statut de métaboliseur du CYP2D6 du patient et par les médicaments concomitants qui sont des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (voir rubrique 4.5). Lors de la première prescription, la thérapie à la tétrabénazine doit être titrée progressivement sur plusieurs semaines pour permettre d'identifier la dose qui permet à la fois de réduire la chorée et d'être bien tolérée. Si les effets indésirables ne s'arrêtent pas ou ne diminuent pas, il devra être envisagé l'arrêt de la tétrabénazine. Une fois qu'une dose stable aura été déterminée, le traitement devra être réévalué périodiquement en fonction de l'évolution de la pathologie du patient et de ses traitements médicamenteux concomitants (voir rubrique 4.5). <u>Dépression/Suicidalité</u> La tétrabénazine peut provoquer une dépression ou aggraver une dépression préexistante. Des cas d'idée et de comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients prenant le médicament. Il convient d'être particulièrement prudent lorsque l'on traite des patients ayant un antécédent de dépression ou de tentatives de suicides ou d'idées suicidaires (voir rubrique 4.3). Les patients doivent être étroitement surveillés afin d'identifier la survenue de tels effets indésirables. Les patients ainsi que le personnel soignant doivent être informés de ces risques. Toute suspicion doit être immédiatement communiquée au médecin. La dépression et les idées suicidaires peuvent être maîtrisées par une diminution de la dose de tétrabénazine et/ou l'instauration d'un traitement antidépresseur. Si la dépression ou les idées suicidaires sont profondes ou persistent, l'arrêt du traitement par la tétrabénazine et l'instauration d'un traitement antidépresseur doivent être envisagés. Les IMAO ne doivent pas être utilisés pendant les deux premières semaines suivant la dernière prise de tétrabénazine afin d'éviter une interaction médicamenteuse potentiellement grave (voir rubriques 4.3 et 4.5).