

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

riluzole

**EMYLIF 50 mg,**

film orodispersible

Mise à disposition d'un hybride

Adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2023

- Sclérose latérale amyotrophique (SLA)
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

**L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) chez les adultes.

**Quel progrès ?**

Pas de progrès par rapport à la spécialité de référence, RILUTEK 50 mg, comprimés pelliculés (riluzole) et à ses génériques déjà inscrits.

# 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité EMYLIF 50 mg, film orodispersible (riluzole) dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) chez les adultes.

Cette spécialité est un hybride de la spécialité de référence RILUTEK 50 mg, comprimés pelliculés (riluzole). Ces deux spécialités diffèrent de par leur forme pharmaceutique. Les indications AMM entre ces deux spécialités sont superposables, la spécialité de référence RILUTEK (riluzole) étant indiquée **pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique assistée chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA)**<sup>1</sup>. Par ailleurs, la bioéquivalence entre EMYLIF 50 mg, film orodispersible (riluzole) et RILUTEK 50 mg, comprimés pelliculés (riluzole) a été établie à travers deux études de pharmacocinétique.

Pour rappel, dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 17 septembre 2014<sup>2</sup>, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de RILUTEK (riluzole) restait important dans l'indication de l'AMM, malgré une quantité d'effet faible, compte tenu de la gravité de la pathologie et de l'absence d'alternative.

A noter qu'il existe d'autres spécialités à base de riluzole disponibles en France ayant des indications superposables :

- la spécialité hybride TEGLOTIK 5 mg/mL, suspension buvable (riluzole) ; dans son avis d'inscription du 16 septembre 2015<sup>3</sup>, la Commission a considéré que le SMR de TEGLOTIK (riluzole) était important au même titre que RILUTEK (riluzole) dans l'indication de l'AMM et qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à cette même spécialité et ses génériques.
- les spécialités génériques de RILUTEK 50 mg, comprimé pelliculé à base de riluzole<sup>4</sup>

# 2. Indication

**« EMYLIF est indiqué dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) chez les adultes (voir rubrique 5.1 du RCP).**

**EMYLIF n'a pas démontré d'efficacité dans les stades avancés de la SLA ».**

<sup>1</sup> Le libellé de l'indication AMM de la spécialité RILUTEK riluzole) est le suivant :

« RILUTEK est indiqué pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique assistée chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Les essais cliniques ont montré que RILUTEK augmente la survie des patients atteints de SLA (voir rubrique 5.1 du RCP). La définition de la survie était : patient vivant, non intubé pour ventilation mécanique assistée et non trachéotomisé.

Aucune action thérapeutique sur les fonctions motrices, la fonction respiratoire, les fasciculations, la force musculaire et les symptômes moteurs n'a été mise en évidence. RILUTEK n'a pas montré d'effet bénéfique aux stades avancés de la SLA. L'efficacité et la sécurité d'emploi de RILUTEK n'ont été étudiées que dans la SLA.

Par conséquent, RILUTEK ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une autre forme de maladie du motoneurone ».

<sup>2</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 17/09/2014 relatif à RILUTEK 50 mg, comprimés pelliculés. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1765811/fr/rilutek-riluzole](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1765811/fr/rilutek-riluzole)

<sup>3</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 16/07/2015 relatif à TEGLOTIK 5 mg/mL, suspension buvable. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14440\\_TEGLOTIK\\_PIS\\_INS\\_Avis2\\_CT14440.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14440_TEGLOTIK_PIS_INS_Avis2_CT14440.pdf)

<sup>4</sup> Les spécialités génériques de RILUTEK 50 mg, comprimé pelliculé commercialisées sont les suivantes : RILUZOLE ARROW 50 mg, comprimé pelliculé, RILUZOLE BIOGARAN 50 mg, comprimé pelliculé, RILUZOLE EG 50 mg, comprimé pelliculé, RILUZOLE MYLAN 50 mg, comprimé pelliculé, RILUZOLE SANDOZ 50 mg, comprimé pelliculé, RILUZOLE TEVA 50 mg, comprimé pelliculé, RILUZOLE ZENTIVA 50 mg, comprimé pelliculé

### 3. Posologie

« Le traitement par riluzole ne doit être instauré que par des praticiens spécialistes expérimentés dans la prise en charge des maladies du motoneurone.

#### Posologie

La posologie quotidienne recommandée chez l'adulte ou la personne âgée est de 100 mg (50 mg toutes les douze heures). Aucun bénéfice supplémentaire significatif ne peut être attendu à posologie supérieure.

#### Populations à risque

##### *Insuffisants rénaux*

L'usage du riluzole n'est pas recommandé chez les patients insuffisants rénaux en raison de l'absence d'étude à dose répétée réalisée chez ce type de patients (voir rubrique 4.4 du RCP).

##### *Personnes âgées*

Compte tenu des données pharmacocinétiques, il n'y a pas de recommandation particulière pour l'utilisation du riluzole dans cette population.

##### *Insuffisants hépatiques*

Voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2 du RCP.

##### *Population pédiatrique*

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'EMYLIF pour le traitement de la SLA dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

### 4. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'EMYLIF (riluzole) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique indiqués dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) chez les adultes.

## 4.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les spécialités appartenant au groupe générique riluzole 50 mg, dont le médicament princeps est RILUTEK 50 mg, comprimé pelliculé ainsi que la spécialité hybride TEGLUTIK 5 mg/mL, suspension buvable (riluzole).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>RILUTEK 50 mg, comprimé pelliculé</b> (riluzole) <i>Sanofi-Aventis France</i>  et génériques des la- boratoires ARROW, BIOGARAN, EG, MYLAN, SANDOZ, TEVA, ZENTIVA)	Oui	Indiqué pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le re- cours à la ventilation mécanique assistée chez les patients at- teints de sclérose latérale amy- otrophique (SLA).	17/09/2014 (Renouvelle- ment d'inscrip- tion)	En conséquence, malgré une quantité d'effet faible, compte tenu de la gravité de la pathologie et de l'absence d'al- ternative la Commission considère que le service médical rendu par RILUTEK 50 mg reste <b>important</b> dans l'indica- tion de l'AMM.	Sans objet	Oui
<b>TEGLUTIK 5 mg/mL, suspension buvable</b> (riluzole) <i>Effik</i>	Oui		16/09/2015 (Inscription)	En conséquence, malgré une quantité d'effet faible, compte tenu de la gravité de la pathologie et de l'absence d'al- ternative, la Commission considère que le service médical rendu par TEGLUTIK est <b>important</b> dans l'indi- cation de l'AMM, au même titre que RILUTEK.	TEGLUTIK (riluzole sous forme de suspension buvable) est un médi- cament hybride qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) <b>par rapport à la spécialité de référence RILUTEK</b> (riluzole sous forme comprimé) et ses génériques.	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que deux spécialités sont également indiquées dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique et sont disponibles *via* des autorisations d'accès compassionnel :

- la spécialité RADICUT 30 mg/100 ml, solution injectable pour perfusion, à base d'edaravone, qui a obtenu un avis défavorable du CHMP de l'EMA à l'octroi d'une AMM centralisée mais pour lequel le rapport bénéfice/risque a toutefois été estimé comme présumé favorable pour les ATU nominatives en prenant en compte l'existence d'une AMM pour la SLA dans d'autres pays (Japon, Corée du Sud et Etats-Unis)<sup>5</sup> ; l'octroi de l'accès compassionnel est restreint aux patients atteints de sclérose latérale amyotrophique et remplissant les critères de l'essai clinique pivot<sup>6</sup>
- la spécialité Tofersen 6,7 mg/mL, solution pour injection intrathécale indiquée uniquement pour les patients SLA porteurs d'une mutation du gène SOD1, après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale de la filière FILSLAN<sup>7</sup>.

Prenant en compte les spécificités des critères de prescription de ces spécialités dans le cadre de leurs accès compassionnels, elles ne sont pas retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

## 4.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents d'EMYLIF (riluzole) sont les médicaments cités dans le tableau.**

## 5. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement par le riluzole s'inscrit dans une prise en charge globale du patient avec des traitements symptomatiques (douleur, crampes, constipation, troubles salivaires, ...) et une prise en charge sur le plan fonctionnel (kinésithérapie, rééducation, appareillage, ...).

Le traitement par le riluzole (RILUTEK et ses génériques et TEGLOTIK) doit être instauré par des neurologues expérimentés dans la prise en charge des maladies motoneuronales, et ce dès le diagnostic suspecté. Il s'agit de la seule molécule disposant d'une AMM dans le traitement de la SLA. Du fait du risque hépatique, le contrôle du taux des transaminases sériques est recommandé avant et en cours de traitement (cf. RCP).

EMYLIF, en tant que spécialité à base de riluzole sous forme de film orodispersible, a la même place que RILUTEK et ses génériques (sous forme de comprimés) dans la stratégie thérapeutique de la sclérose latérale amyotrophique, pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la

<sup>5</sup> <https://archiveansm.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/RADICUT-nbsp-30-mg-100-ml-solution-injectable-pour-perfusion> (accédé le 02/01/2023)

<sup>6</sup> Les critères de l'essai clinique pivot permettant l'octroi de l'autorisation d'accès compassionnel de RADICUT (edaravone) sont les suivants :

- Evolution  $\leq$  2 ans
- Aucun item ALSFRS  $<$  2
- CVF  $\geq$  80%
- ALAT/ASAT  $<$  3N
- Clairance créat  $>$  50 ml/min.

<sup>7</sup> <https://portail-sla.fr/wp-content/uploads/2021/05/Communication-Tofersen-Valid%C3%A9e-France-Avril-2021.pdf>

ventilation mécanique assistée. En l'absence de données comparatives, il est impossible de mesurer l'intérêt d'une administration du riluzole sous forme de film orodispersible par rapport à la forme comprimée.

## 6. Conclusions de la Commission

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

### 6.1 Service Médical Rendu

- La sclérose latérale amyotrophique est une maladie neuro-dégénérative d'origine inconnue qui atteint les motoneurons centraux et périphériques et est à l'origine de troubles musculaires avec notamment une atteinte respiratoire. Le pronostic vital est engagé en 2 à 5 ans suivant l'apparition des symptômes.
- La spécialité EMYLIF (riluzole) est un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effet indésirables est faible.
- Il n'existe pas d'autre molécule que le riluzole dans l'indication de la sclérose latérale amyotrophique. Cette molécule est disponible sous formes de comprimés (RILUTEK et génériques) et de solution buvable (TEGLUTIK).
- EMYLIF (riluzole) sous forme de film orodispersible, est un traitement de première intention dans l'indication de la sclérose latérale amyotrophique.

### Intérêt de santé publique

EMYLIF n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**En conséquence, malgré une quantité d'effet faible, compte tenu de la gravité de la pathologie et de l'absence d'alternative, la Commission considère que le service médical rendu par EMYLIF (riluzole) est important dans l'indication de l'AMM, au même titre que les autres spécialités à base de riluzole.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

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

### 6.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un hybride qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence RILUTEK 50 mg, comprimé pelliculé (riluzole) et à ses génériques déjà inscrits.

## 6.3 Population cible

L'introduction de EMYLIF 50 mg (riluzole), film orodispersible dans la stratégie thérapeutique de la sclérose latérale amyotrophique n'est pas de nature à modifier la population cible des patients relevant d'un traitement par riluzole.

## 7. Recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

## 8. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 20 décembre 2022 Date d'examen et d'adoption : 18 janvier 2023
<b>Présentation concernée</b>	<b>EMYLIF 50 mg, film orodispersible</b> – 56 sachets complexe polyester aluminium de 1 film (CIP : 34009 302 643 5 5)
<b>Demandeur</b>	ZAMBON FRANCE S.A
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure décentralisée) : 21/11/2022 AMM hybride
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée à certains spécialistes. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie.
<b>Code ATC</b>	N07XX02

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

EMYLIF 50 mg, 18 janvier 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)