

**Haute Autorité de santé**  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS  
13 avril 2005

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 2 février 2000 par avis de renouvellement (JO du 30 avril 2000)

**RILUTEK 50 mg, comprimé pelliculé**  
**Boîte de 56**

Laboratoire AVENTIS PHARMA SA

riluzole

Liste I

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement

Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie

Date de l'AMM : 10/06/1996

Motif de la demande : Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

riluzole

### 1.2. Indication

Le riluzole 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. 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. Le riluzole n'a pas montré d'effet bénéfique aux stades avancés de la SLA.

L'efficacité et la sécurité d'emploi du riluzole n'ont été étudiées que dans la SLA. Par conséquent, le riluzole ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une autre forme de maladie du motoneurone.

### 1.3. Posologie

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

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.

## 2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

### Avis du 20 novembre 1996 (inscription)

« Bien que ses effets, en l'état actuel, restent limités, sans qu'il ait été mis en évidence de bénéfice sur l'aggravation des symptômes, RILUTEK constitue une avancée thérapeutique importante. L'amélioration du service médical rendu est importante, de niveau II. »

### Avis du 19 janvier 2000 (renouvellement d'inscription)

« La pratique révèle que le RILUTEK est prescrit dans la quasi totalité des cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA) et de plus en plus précocément.

Chez les patients dénutris ou très asthéniques il est habituel de démarrer le traitement à demi dose.

La population actuellement traitée est de 2 400 patients (source GERS)».

Avis du 14 février 2001 (réévaluation du SMR)

RILUTEK est un traitement de première intention dont le rapport efficacité/effets indésirables est faible. Le Service médical rendu est important.

### 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

#### 3.1. Classement ATC (2004)

N : SYSTEME NERVEUX  
N07 : AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX  
N07X : AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX  
N07XX : AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX  
N07XX02 : Riluzole

#### 3.2. Médicaments de comparaison

RILUTEK est le seul médicament indiqué dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique. Il n'existe pas d'alternative.

### 4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES/ REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

#### Efficacité

Données présentées par le laboratoire :

- Les résultats d'une étude de cohorte rétrospective portant sur 264 patients ayant une SLA<sup>1</sup> sont présentés.

Dans cette cohorte, 149 patients étaient traités par riluzole et 99 patients ne l'étaient pas. La mortalité à 12 mois a été réduite de 15% dans le groupe traité par riluzole par rapport au groupe non traité. La médiane de survie a été augmentée de 4 mois chez les patients traités par riluzole (14 versus 10 mois) mais il n'a pas été montré de différence dans la survie globale des patients après 18 mois.

Dans le sous-groupe de patients (n=64) ayant une SLA suspectée ou possible (stade précoce), les auteurs concluent à un effet comparable à celui observé dans la cohorte totale avec une amélioration de 4 mois de la médiane de survie.

Dans le sous-groupe de patients avec atteinte initiale bulbaire de SLA (n=157), l'effet a été comparable avec une absence de maintien du bénéfice après 18 mois.

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution au regard des limites de l'étude.

<sup>1</sup> B.J TRAYNOR et al. An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis- a population based study in Ireland, 1996-2000. J Neurol 2003 ; 250 : 473-9.

### Autres données :

- Un essai clinique randomisé [Bensimon 2002] riluzole (100mg /j) versus placebo a été publié depuis le dernier renouvellement. Cette étude a inclus des patients ne répondant pas aux critères d'inclusion des études précédentes et a été réalisée en parallèle de l'étude Lacomblez 1996.

Les patients inclus avaient une SLA probable ou définie et au minimum 1 des 3 critères suivants : plus de 75 ans, SLA de plus de 5 ans, capacité fonctionnelle vitale de moins de 60%. L'objectif principal de l'étude a été la tolérance du traitement chez des sujets ayant une SLA à un stade avancé. L'efficacité a été évaluée par la survie à 18 mois.

Les auteurs concluent à une tolérance du riluzole comparable dans cette population de patients à celle observée dans les autres essais. Aucune différence de survie n'a été mise en évidence entre les 2 groupes à 18 mois (25,6% groupe placebo et 26,8% groupe riluzole).

Le nombre faible de patients (puissance de l'étude faible), le déséquilibre initial entre les 2 groupes et les données manquantes importantes limitent cependant la portée des résultats.

- Deux analyses COCHRANE (2002) et NICE (2001) incluant 3 et 4 essais randomisés<sup>2</sup> sur l'efficacité du riluzole dans le traitement de la SLA, concluent que le riluzole prolonge probablement la survie en l'absence de trachéotomie de 2 ou 3 mois. L'étude Cochrane souligne la nécessité d'effectuer d'autres essais pour préciser l'effet du riluzole chez les patients âgés (de plus de 75 ans) et à un stade plus avancé de la maladie.

### **Effets indésirables :**

La rubrique « effets indésirables » du RCP n' a pas été modifiée depuis le dernier renouvellement d'inscription.

### **Conclusion**

Les nouvelles données présentées ou retrouvées ne permettent pas de modifier les précédentes conclusions de la Commission. Le bénéfice thérapeutique du RILUTEK, tel que montré dans les études de suivi sur 12 à 18 mois, se traduit par une augmentation de la survie d'environ 3 mois chez les patients de moins de 75 ans ayant une SLA probable ou définie traités par rapport aux patients non traités. Ce bénéfice ne semble pas se maintenir au delà de 18 mois.

Les données sur la qualité de vie des patients traités ne sont pas présentées. Le maintien de l'effet au stade avancé, la durée du traitement, le bénéfice en fonction de la forme de SLA ou du stade de la maladie (précoce notamment) demeurent des questions incomplètement résolues.

---

<sup>2</sup> Bensimon et coll. N Engl J Med 1994.; 330 : 585-91.  
Lacomblez et al. Lancet 1996 ; 347 : 1425-31  
Yanagiwasa et al. Igaku no ayumi 1997 ; 182 :851-66.  
Bensimon et al. J Neurol 2002 ; 249 :609-15.

## 5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Les données issues des panels de prescription sont limitées en raison d'un nombre de prescriptions faible.

Depuis la commercialisation de la spécialité (1997), les ventes sont régulièrement croissantes : de 33 000 boîtes vendues en 2000 (environ 2500 patients) à 41 000 en 2003 (soit environ 3150 patients).

A partir des données de vente, on peut estimer à environ 3 000 le nombre de patients traités par an par RILUTEK.

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Réévaluation du service médical rendu

La sclérose latérale amyotrophique est une maladie neurodégénérative d'origine inconnue qui atteint les motoneurons centraux et périphériques et est à l'origine de troubles musculaires avec notamment atteinte respiratoire. Le pronostic vital est engagé en 2 à 5 ans suivant l'apparition des symptômes.

RILUTEK est un traitement à visée curative de première intention dont l'efficacité est faible. Son efficacité n'est pas démontrée aux stades avancés de la SLA.

Il n'existe pas d'autre spécialité indiquée dans le traitement de la SLA.

Malgré une quantité d'effet faible, compte tenu de la gravité de la pathologie et de l'absence d'alternative, RILUTEK conserve un service médical rendu important.

### 6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement par RILUTEK doit être initié par des neurologues expérimentés dans la prise en charge des maladies motoneuronales.

RILUTEK est la seule spécialité indiquée dans le traitement de la SLA. Le maintien du traitement à des stades avancés de la maladie doit être réévalué.

Le traitement par RILUTEK doit être associé à une prise en charge globale du patient : traitements symptomatiques, une prise en charge fonctionnelle (kinésithérapie, appareillage).

Le traitement par RILUTEK doit être accompagné d'une surveillance du taux des transaminases hépatiques avant et pendant le traitement : dosage tous les mois pendant les 3 premiers mois puis tous les 3 mois la première année et périodiquement ensuite.

### 6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

Taux de remboursement : 65%