



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 septembre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 9 mars 2006 (JO du 3 août 2007).

TRILEPTAL 150 mg, comprimé pelliculé

B/50 (CIP : 353 570-1)

B/100 (CIP : 353 571-8)

TRILEPTAL 300 mg, comprimé pelliculé

B/50 (CIP : 353 572-4)

B/100 (CIP : 353 573-0)

TRILEPTAL 600 mg, comprimé pelliculé

B/50 (CIP : 353 574-7)

B/100 (CIP : 353 575-3)

TRILEPTAL 60 mg/ml, suspension buvable

1 flacon de 250 ml (CIP : 357 901-2)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

oxcarbazépine

Code ATC : N03AF02 (Antiépileptiques, dérivés du carboxamide)

Liste II

Date de l'AMM (procédure de reconnaissance mutuelle) :

Trileptal 150 mg, 300 mg et 600 mg comprimé pelliculé : 19 janvier 2000

Trileptal 60 mg/ml : 26 octobre 2001

Date des rectificatifs d'AMM depuis l'avis de la CT du 4 octobre 2006 : 12 juin 2007, 14 mars 2008, 23 février 2009, 5 août 2009

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

Indications Thérapeutiques :

« - Traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.

- En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans. »

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescription

Selon les données IMS (Cumul mobile annuel : Mai 2011), TRILEPTAL a fait l'objet de 116 000 prescriptions (54 000 pour TRILEPTAL 300 mg, 34 000 pour TRILEPTAL 600 mg et 28 000 pour TRILEPTAL 150 mg). La posologie moyenne observée est de 2 comprimés/jour. La durée moyenne de traitement est de 61 jours.

TRILEPTAL est majoritairement prescrit dans l'épilepsie (29 à 59 % des prescriptions en fonction des dosages).

Analyse des données disponibles

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données d'efficacité.

Suite aux rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} septembre 2004 au 31 août 2007, des modifications du RCP ont été intégrées au paragraphes 4.4, 4.6, 4.8 et 5.2 (voir en annexe).

Les données acquises de la science sur l'épilepsie^{1,2,3,4} et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier le service médical rendu attribué au produit par la Commission de la transparence dans l'avis du 4 octobre 2006.

Réévaluation du service médical rendu

Les crises épileptiques sont des symptômes d'affections très hétérogènes. La répétition, en général spontanée, à moyen et à long termes de ces crises peut avoir des conséquences graves selon les circonstances de leur survenue et entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Chez l'enfant, l'épilepsie et son traitement peuvent avoir un retentissement important sur les différentes étapes d'acquisition cognitives, comportementales et sociales.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important**.

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

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

Description	Nouveau libellé
-------------	-----------------

¹ National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical Guideline 20, October 2004.

² Conférence de consensus. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Mars 2004. ANAES, FFN et LFCE

³ Glauser T, Ben-Menachem E et al. International League Against Epilepsy Treatment Guidelines : Evidence-based analysis of anti-epileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes, *Epilepsia*, 2006 ; 47:1094-1120.

⁴ Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disorder*, 2007; 9(4): 353-412.

Rectificatif du 12 juin 2007 = Variation II/42 : mise à jour des sections 4.4 et 4.8	
Ajout d'une mise en garde spéciale et précaution d'emploi	Réactions hématologiques : De très rare cas d'agranulocytose, anémie aplasique et pancytopenie ont été observés après commercialisation chez des patients traités par Trileptal. L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas d'apparition des signes importants de dépression de la moelle osseuse.
Ajout d'effets indésirables	<p>- Affections hématologiques et du système lymphatique : Inconnu : aplasie médullaire, anémie aplasique, agranulocytose, pancytopenie, neutropénie.</p> <p>- Affections du système immunitaire : Très rare : hypersensibilité (y compris des atteintes systémiques) caractérisée par des symptômes tels qu'éruptions cutanées, fièvre. D'autres organes ou systèmes peuvent être touchés comme le sang et le système lymphatique (par exemple : éosinophilie, thrombocytopenie, leucopénie, adénopathies, splénomégalie), le foie (par exemple : anomalie de la fonction hépatique, hépatites), les muscles et les articulations (par exemple : œdème articulaire, myalgies, arthralgies), le système nerveux (par exemple : encéphalopathie hépatique), les reins (par exemple : protéinurie, néphrite interstitielle, insuffisance rénale), les poumons (par exemple : dyspnée, œdème pulmonaire, asthme, bronchospasme, pneumopathie interstitielle), angioedème.</p>
Rectificatif du 14 mars 2008 = Variation II/43 : mise à jour des sections 4.4 et 4.8	
Ajout d'un paragraphe dans les mises en garde spéciales et précautions d'emploi	Hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité de classe I (immédiate) incluant éruptions cutanées, prurit, urticaire, angioedème et des réactions anaphylactiques ont été rapportées lors de la post-commercialisation. Des cas d'anaphylaxie et d'angioedème touchant le larynx, la glotte, les lèvres et les paupières ont été rapportés chez des patients après la première prise ou après plusieurs prises de Trileptal. Si un patient présente ces réactions lors d'un traitement par Trileptal, le traitement doit être arrêté et un traitement alternatif doit être instauré.
Ajout d'effets indésirables	<p>- Affections du système immunitaire : Indéterminée : réactions anaphylactiques.</p> <p>- Affections vasculaires : Indéterminée : hypertension.</p>
Rectificatif du 23 février 2009 = Variation II/47 : mise à jour de la section 4.4	
Ajout d'une mise en garde spéciale et précaution d'emploi	Risque suicidaire : des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour l'oxcarbazépine.

	Par conséquent les patients doivent être étroitement surveillés pour out signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical de survenue de signe d'idées et de comportements suicidaires.
Rectificatif du 5 août 2009 = Variation II/46 : mise à jour des sections 4.6, 5.2 et 4.8	
Ajout d'un paragraphe pour la surveillance et prévention au cours de la grossesse	Surveillance et prévention : Des données provenant d'un nombre limité de femmes montrent que le taux plasmatique du métabolite actif de l'oxcarbazépine, le 10-monohydroxy-dérivé (DMH) peut diminuer progressivement pendant la grossesse. Il est recommandé de contrôler étroitement la réponse clinique chez les femmes recevant du Trileptal pendant la grossesse pour s'assurer que le contrôle des crises est maintenu. Le dosage plasmatique du DMH peut être nécessaire. Si les doses ont été augmentées pendant la grossesse, le dosage plasmatique du DMH dans le post-partum peut être nécessaire pour la surveillance.
Ajout d'une propriété pharmacocinétique	Populations particulières : Grossesse : Des données provenant d'un nombre limité de femmes montrent que le taux plasmatique du métabolite actif de l'oxcarbazépine, le 10-monohydroxy-dérivé (DMH) peut diminuer progressivement pendant la grossesse.
Ajout d'un effet indésirable	Investigations : Indéterminée diminution de la T4 (sans signification clinique claire)