



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

19 octobre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2006 (JO du 4 avril 2008)

**GARDENAL 10 mg, comprimé**

**Boîte de 80 (CIP : 304 250-7)**

**GARDENAL 50 mg, comprimé**

**Boîte de 30 (CIP : 304 251-3)**

**GARDENAL 100 mg, comprimé**

**Boîte de 20 (CIP : 304 253-6)**

**GARDENAL 40 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable**

**Boîte de 1 flacon de lyophilisat + 1 ampoule de solvant (CIP : 328 620-9)**

**Laboratoires SANOFI-AVENTIS FRANCE**

Phénobarbital

Code ATC : N03AA02 (Antiépileptique, barbituriques et dérivés)

Liste II

Date de l'AMM (nationale) : 8 janvier 1974

Rectificatif d'AMM depuis l'avis de la CT du 18 octobre 2006 : 13 avril 2010

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

Indications thérapeutiques :

**GARDENAL 10 mg, 50 mg et 100 mg, comprimés**

Chez l'adulte et chez l'enfant

- « Soit en monothérapie,
- Soit en association à un autre traitement antiépileptique:
  - Traitement des épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques.
  - Traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire »

## **GARDENAL 40 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable**

- « Traitement de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant après échec des benzodiazépines et/ou de la phénytoïne.
- Traitement temporaire des épilepsies de l'adulte et de l'enfant, en relais de la voie orale lorsque la voie orale est inutilisable:
  - épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques.
  - épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. »

Posologie : cf. RCP.

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel mai 2011), ces spécialités ont fait l'objet de 169 000 prescriptions à la posologie moyenne de 1,3 comprimés. Ces spécialités ont été majoritairement prescrites dans l'épilepsie (80 à 90%).

Analyse des données disponibles

Le laboratoire a présenté l'analyse des données<sup>1</sup> d'un sous-groupe de patients (≥ 65 ans) inclus dans l'étude de Treiman, publiée en 1998, réalisée dans l'état de mal épileptique.

Les données de tolérance issues des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance couvrent la période du 1<sup>er</sup> février 2006 au 31 janvier 2009.

Un risque suicidaire a été intégré au paragraphe 4.4 Mises en gardes et précautions emploi du RCP le 13 avril 2010 :

"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 le phénobarbital.

Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout 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 en cas de survenue d'idées et de comportements suicidaires."

Les données acquises de la science<sup>2,3,4,5,6,7</sup> sur l'épilepsie et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte.

---

<sup>1</sup> Treiman DM. Treatment of convulsive status epilepticus. International Review of neurobiology, 2007, Vol. 81;273-285.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Conférence de consensus. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Mars 2004. ANAES, FFN et LFCE.

<sup>4</sup> HAS - ALD - Guide médecin. Epilepsies graves, juillet 2007.

<sup>5</sup> Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. Epileptic Disorder, 2007; 9(4): 353-412.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy : Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards. Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. J. A. French, A. M. Kanner, J. Bautista, et al. Neurology 2004;62;1252-60.

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 18 octobre 2006.

#### Réévaluation du Service Médical Rendu :

Les crises épileptiques sont des symptômes liés à des affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long termes de ces crises peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.

Les diverses formes d'épilepsie sont des affections graves.

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

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

L'existence d'alternatives efficaces et mieux tolérées limite aujourd'hui l'utilisation des spécialités à base de phénobarbital, formes orales :

- au traitement de recours en cas de contrôle insuffisant des crises par les antiépileptiques actuellement utilisés en première intention,
- et au traitement des patients traités depuis longtemps par phénobarbital et bien équilibrés, pour lesquels il n'y a pas lieu de modifier le traitement.

La spécialité GARDENAL forme injectable est un médicament de deuxième intention, après une benzodiazépine injectable associée à la fosphénytoïne. Elle peut être utilisée en première ligne dans certains états de mal épileptique chez le petit enfant, en association avec une benzodiazépine injectable.

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

#### Recommandations de la Commission de la transparence

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 : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

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