



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2006 (JO du 18/09/2008)

MYSOLINE 250 mg, comprimé sécable

B/50 (CIP : 306 982-5)

Laboratoire SERB

DCI	primidone
Code ATC (libellé)	Code ATC : N03AA03 (Antiépileptique)
Conditions de Prescription et de Délivrance	Liste II
AMM (procédure)	3 mars 1975 (nationale)
Motifs de demande/d'examen	<ul style="list-style-type: none">- Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux- Réévaluation du Service Médical Rendu suite à la saisine de la Commission de la transparence du 16 juin 2011 par la Direction de la Sécurité Sociale en vertu de l'article R 163-19/6° du code de la sécurité sociale.

01 Contexte

Suite à l'arrêt du Conseil d'état du 27 mai 2011, la Commission de la transparence a été saisie par la Direction de la Sécurité Sociale pour rendre un nouvel avis sur le Service Médical Rendu par les spécialités s'étant vu reconnaître un SMR faible lors de leur dernière évaluation, si celle-ci était antérieure à la publication du décret n°2010-6 du 5 janvier 2011 ¹.

En parallèle, le laboratoire a demandé le renouvellement d'inscription de cette spécialité sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

02 Indications thérapeutiques (RCP)

« Chez l'adulte :

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

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 : crise partielles avec ou sans généralisation secondaire. »

03 Posologie

Cf. RCP

04 Données de prescription et d'utilisation

04.1 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel août 2011), MYSOLINE 250 mg, comprimé a fait l'objet de 20 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas une analyse qualitative des données.

04.2 Autres données d'utilisation

Selon le GERS, il a été vendu 108 098 comprimés en ville (CMA novembre 2011). La spécialité MYSOLINE 250 mg, comprimé ne figure pas dans les données à l'hôpital.

05 Rappel de l'évaluation précédente par la Commission de la transparence

Avis du 18 octobre 2006 (renouvellement de l'inscription)

« Le service médical rendu par cette spécialité reste faible dans l'indication de l'A.M.M. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M. »

¹http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100106&numTexte=23&pageDebut=00338&pageFin=00338

06 Analyse des données disponibles

06.1 Nouvelles données cliniques d'efficacité disponibles

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude² randomisée ouverte ayant comparé l'efficacité de l'ajout de l'acide valproïque ou de la primidone à la carbamazépine chez 136 patients âgés de 8 à 58 ans ayant une épilepsie partielle ne répondant pas à un traitement par carbamazépine. Les patients ont été traités par des doses croissantes d'acide valproïque (200, 400 et 600 mg/j) et de primidone (250, 500 et 750 mg/j). Après 3 mois de traitement, la proportion de patients libres de crises n'a pas différé : 26% (18/68) dans le groupe acide valproïque/carbamazépine versus 16% (11/68) avec l'association primidone/carbamazépine, NS.

Des arrêts de traitement pour cause d'événements indésirables ont été rapportés chez 4 patients du groupe acide valproïque/carbamazépine et chez 7 du groupe primidone/carbamazépine.

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

06.2 Nouvelles données de tolérance disponibles

► Le laboratoire a fourni des données de tolérance publiées après l'avis précédent de la Commission de la Transparence en date du 18/10/2006 :

- une revue de la littérature⁵ portant sur 3 études totalisant 8 patients qui suggère, d'après les auteurs, que la primidone n'est pas associée à un allongement de l'intervalle QT. Ces séries de cas ne peuvent être prises en compte et aucune conclusion ne peut être tirée.

- une revue d'études observationnelles⁶ qui suggère un lien entre l'utilisation d'antiépileptiques, la diminution de la densité minérale osseuse et le risque de fracture.

La MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) a communiqué en 2009⁷ sur les effets des antiépileptiques utilisés au long cours, dont la primidone, et sur la diminution associée de la densité minérale osseuse qui peut entraîner une ostéopénie, une ostéoporose et un risque de fractures chez les patients à haut risque. Ces informations sont cohérentes avec le RCP de MYSOLINE qui stipule dans la rubrique Effets indésirables : « Le catabolisme de la Vitamine D peut être augmenté. Une supplémentation en vitamine D peut être nécessaire sous traitement long-terme de primidone. Des ostéomalacies ont été rapportées sous traitement par la primidone ou avec le phénobarbital. »

- le rapport périodique de pharmacovigilance, couvrant la période du 1^{er} juillet 2006 au 30 juin 2009.

► Depuis l'avis précédent de la Commission de la Transparence en date du 18/10/2006, les paragraphes suivants du RCP ont été modifiés : Contre-indications, Mises en garde et précaution particulières d'emploi, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions, Grossesse et allaitement et en particulier le paragraphe Effets indésirables avec l'ajout de : « Une augmentation des Gamma-GT peut être observée au cours du traitement, liée au caractère inducteur enzymatique de la primidone. En règle générale, cette augmentation est sans signification clinique. Une élévation modérée des phosphatases alcalines peut être occasionnellement associée. » (rectificatif du 27/03/2007).

² Sun MZ, Deckers CLP, Liu YX et al. Comparison of add-on valproate and primidone in carbamazepine-unresponsive patients with partial epilepsy. *Seizure* 18 (2009): 90-93

³ Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T. ILAE Treatment Guidelines : Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes *Epilepsia*, 47(7):1094–1120, 2006

⁴ 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 137, January 2012.

⁵ Christidis D, Kalogerakis D, Chen TY et al. Is primidone the drug of choice for epileptic patients with QT prolongation? A comprehensive analysis of literature. *Eur J Epilepsy* 2006; 15 (1): 64-66.

⁶ Lee RH, Lyles KW, Colón-Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk. *Am J Ger Pharmacotherapy* 2010; 8(1): 34-36.

⁷ MHRA Drug Safety update Volume 2 Issue 9 April 2009 – Antiepileptics : adverse effects on bone

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 la primidone.

Ce risque suicidaire n'a pas été notifié, à ce jour, dans le RCP de cette spécialité.

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 18 octobre 2006.

07 Réévaluation du Service Médical Rendu

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité / effets indésirables est faible.

La place de MYSOLINE dans la stratégie thérapeutique est limitée, notamment au traitement de certains patients non stabilisés par les autres antiépileptiques et au traitement des patients traités depuis longtemps par primidone et bien équilibrés, pour lesquels il n'y a pas lieu de modifier le traitement.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par MYSOLINE 250 mg, comprimé sécable reste faible dans les indications de l'AMM.

08 Recommandations de la Commission

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.

- Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription
- Taux de remboursement : 15%

Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de santé : <http://www.has-sante.fr>