



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 Juillet 2011

TROBALT 50 mg, comprimé pelliculé

B/21 (CIP : 417 163-2)

TROBALT 50 mg, comprimé pelliculé

B/84 (CIP : 417 164-9)

TROBALT 100 mg, comprimé pelliculé

B/21 (CIP : 417 165-5)

TROBALT 100 mg, comprimé pelliculé

B/84 (CIP : 417 166-1)

TROBALT 200 mg, comprimé pelliculé

B/84 (CIP : 417 167-8)

TROBALT 300 mg, comprimé pelliculé

B/84 (CIP : 417 168-4)

TROBALT 400 mg, comprimé pelliculé

B/84 (CIP : 417 169-0)

TROBALT 50 mg/100 mg, comprimé pelliculé, étui d'instauration de traitement

B/21 (50 mg) + 42 (100 mg) (CIP : 417 170-9)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Retigabine

Code ATC (2011) : N03AX21

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 28 mars 2011

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Retigabine

1.2. Originalité

Premier antiépileptique ayant pour mécanisme d'action l'activation des canaux potassiques.

1.3. Indication

« Trobalt est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus. »

1.4. Posologie

« La dose de Trobalt doit être augmentée progressivement en fonction de la réponse de chaque patient afin d'optimiser la balance bénéfice risque.

La dose maximale totale journalière en début de traitement est de 300 mg/jour (100 mg trois fois par jour). Puis, la dose journalière totale peut être augmentée de 150 mg maximum chaque semaine, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient. Une dose entre 600 mg/jour et 1200 mg/jour est attendue comme dose d'entretien efficace.

La dose maximale d'entretien est de 1200 mg/jour. La tolérance et l'efficacité des doses supérieures à 1200 mg/jour n'ont pas été étudiées.

Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs prises, il est recommandé qu'il prenne une prise unique dès qu'il y pense.

Un intervalle d'au moins 3 heures devra être respecté entre cette prise et la prochaine puis l'horaire normal des prises devra être repris.

Lors de l'arrêt du traitement avec Trobalt, la dose doit être diminuée progressivement.

Insuffisance rénale

La retigabine et ses métabolites sont principalement éliminés par excrétion rénale.

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine allant de 50 à 80 ml/minute).

Une diminution de 50% des doses d'instauration de traitement et d'entretien de Trobalt est recommandée chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/minute).

La dose totale d'instauration de traitement est de 150 mg/jour, et il est recommandé pendant la période d'augmentation de posologie, que la dose totale journalière soit augmentée de 50 mg chaque semaine, jusqu'à une dose maximale totale de 600 mg/jour.

L'effet de l'hémodialyse sur la clairance de la retigabine n'a pas été suffisamment évalué.

Insuffisance hépatique

Aucune diminution des posologies n'est requise chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5 à 6).

Une diminution de 50% des doses d'instauration de traitement et d'entretien de Trobalt est recommandée pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère (score Child-Pugh ≥7). La dose totale d'instauration de traitement est de 150 mg/jour, et il est recommandé pendant la période d'augmentation de posologie, que la dose totale journalière soit augmentée de 50 mg chaque semaine, jusqu'à une dose maximale totale de 600 mg/jour.

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance de la retigabine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Peu de données sont disponibles sur l'efficacité et la tolérance de la retigabine chez les patients âgés de 65 ans et plus. Une réduction de la dose d'instauration de traitement et d'entretien est recommandée chez les patients âgés. La dose d'instauration de traitement est de 150 mg/jour et pendant toute la phase d'entretien, la dose journalière totale pourra être augmentée d'au maximum 150 mg chaque semaine, selon la réponse et la tolérance individuelles du patient. Des doses supérieures à 900 mg/jour ne sont pas recommandées.

Mode d'administration

Trobalt doit être pris par voie orale en 3 prises quotidiennes. Il peut être pris avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être croqués, écrasés ou coupés. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

N : Système nerveux
N03 : Antiépileptiques
N03A : Antiépileptiques
N03AX : Autres antiépileptiques
N03AX 21 : retigabine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

TROBALT (retigabine) est le seul antiépileptique ayant pour mécanisme d'action l'activation des canaux potassiques.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

2.3.1 Médicaments indiqués en association, dans le traitement des crises partielles :

Par voie orale

- VIMPAT (lacosamide) à partir de 16 ans (2009 : SMR important, ASMR V, moyen thérapeutique supplémentaire utile).
- GABITRIL (tiagabine) à partir de 12 ans (réévaluation SMR en 2001 : modéré)
- LYRICA (prégabaline) patients adultes (2005 : SMR important, ASMR V)
- SABRIL (vigabatrine) indiqué uniquement lorsque les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées. (2001 : SMR important)
- ZONEGRAN (zonisamide) patients adultes (2005 : SMR important, ASMR V)
- ZEBINIX* (eslicarbazépine), patients adultes (2010 : SMR important, ASMR V)
- URBANYL (clonazépam) (1999 : SMR important)

Par voie parentérale

- VIMPAT (lacosamide) (2009 : SMR important, ASMR V, moyen thérapeutique supplémentaire utile).

2.3.2 Médicaments indiqués dans le traitement des crises partielles en monothérapie ou en association

Par voie orale

- EPITOMAX (topiramate) en monothérapie après échec d'un traitement antérieur, en association aux autres antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces
- KEPPRA (lévétiracétam)
- LAMICTAL (lamotrigine)
- NEURONTIN (gabapentine)
- TRILEPTAL (oxcarbazépine)
- DEPAKINE (valproate de sodium)
- TEGRETOL (carbamazépine)
- DI-HYDAN (phénytoïne)
- MYSOLINE (primidone)
- RIVOTRIL (clonazépam)

Par voie parentérale

- GARDENAL (phénobarbital)
- KEPPRA (lévétiracétam)

2.3.3 L'ensemble des autres spécialités indiquées dans le traitement de l'épilepsie

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé 3 études cliniques randomisées, en groupes parallèles, en double aveugle versus placebo. Dans ces 3 études, la retigabine ou le placebo ont été administrés en association au traitement habituel du patient.

3.1. Efficacité

3.1.1 Etude 205

Objectif

Evaluer l'efficacité et la tolérance de 3 doses de retigabine administrée en association, chez des patients adultes ayant une épilepsie partielle et déjà traités par 1 ou 2 antiépileptiques.

Méthode

Etude randomisée en 4 groupes parallèles (1.1.1.1).

L'étude comprenait 4 phases :

- une phase de sélection et d'observation de 8 semaines pendant laquelle la fréquence des crises était évaluée,
- une phase d'augmentation de la dose de retigabine de 8 semaines
- une phase d'entretien de 8 semaines, avec la dose de retigabine atteinte à la fin de la période précédente,
- une phase intermédiaire de 5 semaines pendant laquelle la dose quotidienne était ajustée à 300 mg x 3/jour pour tous les patients souhaitant participer à l'étude d'extension en ouvert ou de 3 semaines pendant laquelle la dose quotidienne était progressivement diminuée pour les patients souhaitant interrompre leur traitement.

Principaux critères d'inclusion

- adultes âgés de 16 à 70 ans
- épilepsie partielle avec crises partielles simples ayant une composante motrice ou crises partielles complexes avec ou sans généralisation secondaire (selon la classification de l'ILAE)¹.
- traitement stable pendant au moins 1 mois avec 1 ou 2 médicaments antiépileptiques
- une moyenne d'au moins 4 crises partielles en 28 jours pendant les 2 mois précédant l'inclusion. Les patients ayant une période sans crise de plus de 30 jours consécutifs pendant la phase de sélection n'étaient pas inclus.

Traitement

- La dose initiale de retigabine était de 300 mg/j, augmentée de 150 mg/jour chaque semaine jusqu'à la dose cible de la phase d'entretien. Si un patient ne tolérait pas la dose-cible, une diminution hebdomadaire de 100 mg/j, avec une diminution maximale de 200 mg/j, était autorisée ; la dose atteinte était alors maintenue pendant la phase d'entretien
- pendant la phase d'entretien, les patients recevaient 600, 900 ou 1200 mg/j de retigabine ou un placebo en 3 prises par jour, en association à leur traitement habituel. Si un patient ne tolérait pas la dose atteinte en début de phase d'entretien, il était sorti d'essai et la dose quotidienne était diminuée progressivement.
- pendant la phase intermédiaire, les patients ne supportant pas l'ajustement de la dose à 900 mg/jour étaient sortis d'essai et leur dose quotidienne était diminuée

1 International League Against Epilepsy Classification.

<http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/ClassificationTable2.cfm>

progressivement ou pouvaient participer à l'étude d'extension en ouvert à une dose plus faible.

- traitements associés : les traitements habituels autorisés étaient 1 ou 2 des traitements suivants : acide valproïque, carbamazépine, phénytoïne, topiramate, lamotrigine, gabapentine, oxcarbazépine, benzodiazépines, barbituriques et stimulation vagale. Les traitements par felbamate, vigabatrine et tiagabine n'étaient pas autorisés.

Critères de jugement

- Critère de jugement principal : réduction médiane (exprimée en % de la valeur initiale) de la fréquence mensuelle (28 jours) des crises partielles entre la phase d'observation et la phase en double aveugle (incluant phase d'augmentation des doses et phase d'entretien) soit :

$$\frac{\text{fréquence mensuelle des crises pendant la phase en double aveugle} - \text{fréquence mensuelle de base}}{\text{fréquence mensuelle de base}} \times 100$$

- Principal critère de jugement secondaire : pourcentage de répondeurs, définis comme ayant une diminution d'au moins 50% de la fréquence des crises en 28 jours entre la phase d'observation et la phase en double aveugle (phase d'augmentation des doses et phase d'entretien).

Statistiques

Le critère de jugement a fait l'objet d'une analyse de covariance (ANCOVA) non paramétrique avec ajustement sur la fréquence mensuelle des crises pendant la phase d'observation.

Le critère de jugement secondaire a été analysé par régression logistique.

Résultats

Les caractéristiques des patients inclus figurent dans le *tableau 1*

Tableau 1 : caractéristiques des patients inclus

	placebo n=96	retigabine 600 mg/j n=100	retigabine 900 mg/j n=95	retigabine 1200 mg/j n=106
Age moyen (ans)	34,5 ± 10,3*	36,8 ± 10,9*	37 ± 10,1*	38,3 ± 11,9*
Fréquence mensuelle de base des crises (médiane et [étendue])	8,5 [3 ; 868,5]	8,5 [1 ; 271,4]	7,7 [3,5 ; 230,3]	10,4 [2,4 ; 220,1]
Nombre d'antiépileptiques, n (%)				
1	33 (34)	26 (26)	26 (27)	31 (29)
2	62 (65)	72 (72)	69 (73)	74 (70)
3	1 (1)	2 (2)	0	1 (<1)
Durée moyenne de la maladie (ans)	20,8 ± 11,2*	21,2 ± 12*	19,7±12*	20,1±11,3*

*: écart-type

Les résultats du critère de jugement principal figurent dans le *tableau 2*

Tableau 2 : réduction (en % de la valeur de base) de la fréquence mensuelle (28 jours) des crises entre la phase d'observation et la phase en double aveugle – population en ITT*

	placebo n=96	retigabine 600 mg/j n=99	retigabine 900 mg/j n=95	retigabine 1200 mg/j n=106	p (global)
Moyenne (%)	-3,3 ± 75†	8,6 ±190,9†	-14,1± 70,3†	-23,5 ± 64,9†	-
Médiane (%) [étendue]	-13,1 [-100 ; 533,3]	-23,4 [-100 ; 1703,1]	-29,3 [-100 ; 297,6]	-35,2 [-100 ; 375]	<0,001‡
p versus placebo ‡	-	NS	= 0 043	<0,001	-

* : patients randomisés ayant pris au moins une dose du produit à l'essai et ayant eu une évaluation à l'état de base du nombre de crises et au moins une évaluation en cours de traitement. ; † : écart-type ; ‡ : ANCOVA

Les résultats du critère de jugement secondaire figurent dans le *tableau 3*

Tableau 3 : pourcentage de patients répondeurs pendant la période en double aveugle - population en ITT

	placebo n=96	retigabine 600 mg/j n=99	retigabine 900 mg/j n=95	retigabine 1200 mg/j n=106	p (global)
Répondeurs (%)	15,6	23,2	31,6	33	=0,001*
p versus placebo*	-	NS	= 0,008	= 0,003	-

* : régression logistique

Pour les deux critères de jugement, l'analyse globale a montré une différence significative entre l'ensemble des groupes traités et le groupe placebo. Les analyses comparant chaque dosage au placebo n'ont montré une différence significative que pour les doses de 900 et 1200 mg/j.

3.1.2 Etude 301

Objectif

Evaluer l'efficacité et la tolérance de la retigabine à la dose quotidienne de 1200 mg en 3 prises par rapport à un placebo, en association, chez des patients adultes ayant une épilepsie partielle résistante.

Méthode

Etude randomisée en 2 groupes parallèles (1 ; 1). L'étude comprenait 4 phases :

- une phase de sélection et d'observation de 8 semaines pendant laquelle la fréquence des crises était évaluée,
- une phase d'augmentation de la dose de 6 semaines
- une phase d'entretien de 12 semaines, avec la dose atteinte à la fin de la période précédente,
- une phase intermédiaire de 6 semaines pendant laquelle les patients du groupe actif continuaient à prendre la dose quotidienne de 1200 mg/j et les patients du groupe placebo prenaient des doses progressivement croissantes jusqu'à 1200 mg/j pour ceux souhaitant participer à l'étude d'extension en ouvert. Les patients ne souhaitant pas participer à l'étude en ouvert ou ne pouvant terminer la phase intermédiaire diminuaient progressivement la dose pendant une période de 3 semaines.

Principaux critères d'inclusion

- adultes âgés de 18 à 75 ans
- épilepsie résistante partielle avec crises partielles simples ou complexes avec ou sans généralisation secondaire.

- Une épilepsie résistante était définie par une durée d'au moins 2 ans, avec crises partielles en dépit d'un traitement comprenant au moins 2 antiépileptiques administrés séparément ou en association à doses adéquates et suffisamment longtemps d'après l'investigateur.
- traitement stable pendant au moins 1 mois avant la visite de sélection, comprenant 1 à 3 médicaments antiépileptiques. En cas de stimulation vagale, celle-ci devait avoir été mise en place depuis au moins 6 mois et les paramètres de stimulation devaient avoir été constants pendant au moins 1 mois avant l'inclusion.
 - au moins 4 crises partielles en moyenne par période de 28 jours. Les patients ayant eu une période sans crise de plus de 21 jours consécutifs pendant la phase de sélection n'étaient pas inclus.

Traitement

- La dose initiale était de 300 mg/j, augmentée de 150 mg/jour chaque semaine jusqu'à la dose cible de 1200 mg/j. Les patients ne tolérant pas l'augmentation de dose étaient exclus de l'étude.
- pendant la phase d'entretien, les patients ne supportant pas la dose quotidienne de 1200 mg de retigabine étaient autorisés à réduire leur dose à 1050 mg/j à la consultation de la semaine 7 et devaient continuer à cette dose jusqu'à la fin de la phase d'entretien.
- traitements associés autorisés : 1 à 3 antiépileptiques ; la stimulation vagale était autorisée en plus des antiépileptiques.
- traitements associés non autorisés : felbamate ou vigabatrine dans les 6 mois précédents.

Critères de jugement principaux

Les critères de jugement principaux ont été choisis de manière à satisfaire aux demandes différentes de l'EMA et de la FDA. La définition de la population en ITT n'était pas la même pour les 2 agences (cf notes de bas de tableaux).

- pourcentage de répondeurs, définis comme ayant une diminution d'au moins 50% de la fréquence des crises en 28 jours entre la phase d'observation et la phase d'entretien (EMA).
- réduction médiane (exprimée en % de la valeur de base) de la fréquence mensuelle (28 jours) des crises partielles entre la phase d'observation et la phase en double aveugle (phase d'augmentation des doses et phase d'entretien) (FDA) soit :

$$\frac{\text{fréquence mensuelle des crises pendant la phase en double aveugle} - \text{fréquence mensuelle de base}}{\text{fréquence mensuelle de base}} \times 100$$

Critère de jugement secondaire

- réduction médiane (exprimée en % de la valeur de base) de la fréquence mensuelle (28 jours) des crises partielles entre la phase d'observation et la phase d'entretien (EMA).

Statistiques

Le taux de répondeurs a été comparé entre les groupes par le test exact de Fischer.

La réduction de la fréquence mensuelle des crises partielles a fait l'objet d'une analyse de covariance non paramétrique (ANCOVA).

Résultats

Les caractéristiques des patients inclus figurent dans le *tableau 4*

Tableau 4 : caractéristiques des patients inclus

	placebo n=152	retigabine 1200 mg/j n=153
Age moyen (ans)	36,7 ±11,6*	37,7 ±12,5*
Nombre d'antiépileptiques, n (%)		
1	21 (13,8)	32 (20,9)
2	70 (46,1)	79 (51,6)
3	61 (40,1)	42 (27,5)
Stimulation vagale, n (%)	17 (11,2)	12 (7,8)
Durée moyenne de la maladie (ans)	23,1±12,8*	23,7±13*

*: écart-type

Les résultats des critères de jugement principaux figurent dans les *tableaux 5 et 6*

Tableau 5 : pourcentage de patients répondeurs pendant la période d'entretien ; population en ITT*

	placebo n=137	retigabine 1200 mg/j n=119	p†
Pourcentage de répondeurs	22,6	55,5	<0,001

* EMA : patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose de la phase d'entretien et ayant eu au moins 1 mesure de la fréquence des crises durant cette phase ; † : test exact de Fisher.

Tableau 6 : fréquence mensuelle (28 jours) des crises partielles pendant la phase d'observation et la phase en double aveugle et réduction sous traitement* (en % de la valeur de base) – population en ITT*

	placebo n=150	retigabine 1200 mg/j n=151	p
Fréquence de base des crises			
▪ moyenne	35,3 ± 87†	46,1±184,8†	-
▪ médiane	11,3	12,1	
▪ étendue	[4-885]	[4-2166]	
Fréquence pendant la phase en double aveugle			
▪ moyenne	29,9 ± 54,8†	36,1±151,8†	-
▪ médiane	9,5	7,4	
▪ étendue	[1-420]	[0-1736]	
Réduction de la fréquence des crises (% de la valeur de base)			
▪ moyenne	1,6 ± 95,1†	-25,1± 64,7†	<0,001‡
▪ médiane	-17,5	- 44,3	
▪ étendue	[-90 ; 628]	[-100 ; 302]	

* : la réduction en valeur absolue de la fréquence des crises n'était pas un critère de jugement de l'étude et n'a pas fait l'objet d'une analyse statistique ; FDA : patients randomisés ayant pris au moins une dose du produit à l'essai ; † : écart-type ; ‡ : ANCOVA

Les résultats des critères de jugement secondaire figurent dans le tableau 7 :

Tableau 7 : fréquence en 28 jours des crises partielles pendant la phase d'observation et la phase d'entretien et réduction sous traitement (en % de la valeur de base) – population en ITT*

	placebo n=137	retigabine 1200 mg/j n=119	p
Fréquence de base des crises ▪ moyenne ▪ médiane ▪ étendue	33,6 ± 83,8† 11,3 [4-885]	34,2 ± 69,5† 12,4 [4-632]	-
Fréquence pendant la phase d'entretien ▪ moyenne ▪ médiane ▪ étendue	28,7 ± 56,7† 9,2 [0-439]	23,2 ± 60,9† 5,6 [0-583]	-
Réduction de la fréquence des crises (% de la valeur de base) ▪ moyenne ▪ médiane ▪ étendue	-3,1 ± 135,7† -18,9 [-100 ; 1382]	-32 ± 91,9† -54,5 [-100 ; 660]	<0,001‡

* EMA : patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose de la phase d'entretien et ayant eu au moins 1 mesure de la fréquence des crises durant cette phase ; † : écart-type ; ‡ : ANCOVA

Ces analyses ont montré une différence significative entre les résultats du groupe traité par retigabine à la dose de 1200 mg/jour et ceux du groupe placebo :

- pour le pourcentage de répondeurs pendant la période d'entretien,
- pour la réduction de la fréquence médiane des crises mensuelles selon les critères de l'EMA et de la FDA.

3.1.3 Etude 302

Objectif

Evaluer l'efficacité et la tolérance de retigabine aux doses quotidiennes de 600 et 900 mg en 3 prises par rapport à un placebo en association, chez des patients adultes ayant une épilepsie partielle résistante.

Méthode

Etude randomisée en 3 groupes parallèles (1 ; 1 ; 1). L'étude comprenait 4 phases :

- une phase de sélection et d'observation de 8 semaines pendant laquelle la fréquence des crises était évaluée,
- une phase d'augmentation de la dose de 4 semaines
- une phase d'entretien de 12 semaines, avec la dose de retigabine atteinte à la fin de la période précédente,
- la phase intermédiaire durait 4 semaines pendant lesquelles les patients traités par retigabine 900 mg/j continuaient à prendre la même dose quotidienne et les patients du groupe placebo et du groupe 600 mg prenaient des doses progressivement croissantes jusqu'à 900 mg/j pour tous ceux souhaitant participer à l'étude d'extension en ouvert. Les patients ne souhaitant pas participer à l'étude en ouvert ou ne pouvant terminer la phase intermédiaire diminuaient progressivement la dose pendant une période de 3 semaines.

Les principaux critères d'inclusion étaient identiques à ceux de l'étude 301.

Traitement

- La dose initiale était de 300 mg/j, augmentée de 150 mg/jour chaque semaine jusqu'à la dose cible de 600 ou 900 mg/j. Les patients ne tolérant pas l'augmentation de dose étaient exclus de l'étude.
- Traitements associés autorisés : 1 à 3 antiépileptiques ; la stimulation vagale était autorisée en plus des antiépileptiques.
- Les traitements associés non autorisés étaient : felbamate ou vigabatrine dans les 6 mois précédents.

Critères de jugement principaux

- pourcentage de répondeurs, définis comme ayant une diminution d'au moins 50% de la fréquence des crises en 28 jours entre la phase d'observation et la phase d'entretien (EMA).
- réduction médiane (exprimée en % de la valeur initiale) de la fréquence mensuelle (28 jours) des crises partielles entre la phase d'observation et la phase en double aveugle (phase d'augmentation des doses et phase d'entretien) (FDA) soit :

$$\frac{\text{fréquence mensuelle des crises pendant la phase en double aveugle} - \text{fréquence mensuelle de base}}{\text{fréquence mensuelle de base}} \times 100$$

Critère de jugement secondaire

- réduction médiane (exprimée en % de la valeur initiale) de la fréquence mensuelle (28 jours) des crises partielles entre la phase d'observation et la phase d'entretien (EMA)

Statistiques

Le taux de répondeurs a été comparé entre les groupes par le test exact de Fischer.

Le pourcentage de réduction de la fréquence mensuelle des crises partielles a été analysé par une analyse de covariance non paramétrique (ANCOVA).

Résultats

Les caractéristiques des patients inclus figurent dans le *tableau 8*

Tableau 8 : caractéristiques des patients inclus

	placebo n=179	retigabine 600 mg/j n=181	retigabine 900 mg/j n=178
Age moyen (ans)	37,7 ±11,7*	37,5 ±12*	37,7 ±12,8*
IMC (kg/m ²)	25,9 ± 5,9	25,3 ± 4,9	25,5 ± ,9
Nombre d'antiépileptiques, n (%)			
1	40 (22,3)	49 (27,1)	35 (19,7)
2	87 (48,6)	76 (42)	99 (55,6)
3	52 (29,1)	56 (30,9)	44 (24,7)
Stimulation vagale, n (%)	6 (3,4)	4 (2,2)	4 (2,2)
Durée moyenne de la maladie (ans)	22,8 ±11,8*	22,5 ±13*	22,5 ±12,7*

*: écart-type ; IMC : indice de masse corporelle

Les résultats des critères de jugement principaux figurent dans les *tableaux 9 et 10*

Tableau 9 : pourcentage de patients répondeurs pendant la période d'entretien ; population en ITT*

	placebo n=164	retigabine 600 mg/j n=158	retigabine 900 mg/j n=149
Répondeurs (%)	18,9	38,6	47
p versus placebo	-	<0,001†	<0,001†

* EMA : patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose de la phase d'entretien et ayant eu au moins 1 mesure de la fréquence des crises durant cette phase ; † : test exact de Fisher.

Tableau 10 : fréquence en 28 jours des crises partielles pendant la phase d'observation et la phase en double aveugle et réduction sous traitement* (en % de la valeur de base) – population en ITT*

	placebo n=176	retigabine 600 mg/j n=179	retigabine 900 mg/j n=175
Fréquence de base des crises ▪ moyenne ▪ médiane ▪ étendue	30,3 ± 68,9† 9,3 [3 ; 485]	25,2 ± 67,3† 9,5 [3 ; 858]	24,2 ± 39,4 10,3 [3 ; 343]
Fréquence pendant la phase en double aveugle ▪ moyenne ▪ médiane ▪ étendue	29,1 ± 68,2† 8,2 [0 ; 450]	19,9 ± 40† 7,4 [0 ; 393]	17,7±31,3 6,7 [0 ; 214]
Réduction de la fréquence des crises (% de la valeur de base) ▪ moyenne ▪ médiane ▪ étendue	-1,1±138,4† -15,9 [-100 ; 1712]	-20,4± 51† -27,9 [-94 ; 250]	-27,8 ± 56,1 -39,9 [-100 ; 226]
p versus placebo‡	-	0,007	<0,001

* : la réduction en valeur absolue de la fréquence des crises n'était pas un critère de jugement de l'étude et n'a pas fait l'objet d'une analyse statistique ; FDA : patients randomisés ayant pris au moins une dose du produit à l'essai ; † : écart-type ; ‡ : ANCOVA

Les résultats des critères de jugement secondaires figurent dans le *tableau 11* :

Tableau 11 : fréquence en 28 jours des crises partielles pendant la phase d'observation et la phase d'entretien et réduction sous traitement– population en ITT*

	placebo n=164	retigabine 600 mg/j n=158	retigabine 900 mg/j n=149
Fréquence de base des crises			
▪ moyenne	31±71,2†	25,6±70,7†	23,1±32,7
▪ médiane	9,2	9,8	10,1
▪ étendue	[3-485]	[3-858]	[3 ; 186]
Fréquence pendant la phase d'entretien			
▪ moyenne	28,7±69,4†	18,7±36,5†	16,9±32,2
▪ médiane	8	6,8	5,7
▪ étendue	[0-473]	[0-336]	[0-220]
Réduction de la fréquence des crises (% de la valeur de base)			
▪ moyenne	-5,1±133,3†	-25±56†	30,9±80,5
▪ médiane	-17,4	-35,3	-44,3
▪ étendue	[-100 ; 1589]	[-100 ; 253]	[-100 ; 714]
p‡	-	0,002	<0,001

* EMA : patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose de la phase d'entretien et ayant eu au moins 1 mesure de la fréquence des crises durant cette phase ; † : écart-type ; ‡ : ANCOVA

Ces analyses ont montré une différence significative entre les résultats de chacun des groupes traités par la retigabine (600 et 900 mg/jour) et ceux du groupe placebo :

- pour le pourcentage de répondeurs pendant la période d'entretien,
- pour la réduction de la fréquence médiane des crises mensuelles selon les critères de l'EMA et de la FDA.

3.1.4 Etudes d'extension

Les études 205, 301 et 302 ont été suivies d'études en ouvert incluant les patients qui avaient terminé ces études en double aveugle. Pour l'analyse intermédiaire, les données des études 301 et 302 ont été arrêtées, au 30 juin 2008.

Etude 212 (extension de l'étude 205)

Objectif

Evaluer la tolérance et l'efficacité à long terme (18 mois) d'un traitement par la retigabine chez les patients ayant terminé l'étude 205.

Méthode

Etude ouverte non contrôlée.

Critères d'inclusion

- patients ayant participé à l'étude 205 au moins jusqu'à une partie de la phase intermédiaire,
- ayant eu une amélioration sous traitement selon l'investigateur,
- n'ayant pas de déviation majeure au protocole,
- n'ayant pas d'événement indésirable empêchant leur participation à l'étude selon l'investigateur. Les patients ayant interrompu l'étude 205 pendant la phase intermédiaire en raison d'une intolérance à l'augmentation de dose étaient éligibles s'ils satisfaisaient aux autres critères.

Traitement

Les patients continuaient à prendre la dose quotidienne de la fin de la phase intermédiaire de l'étude 205. Les patients ayant terminé la phase intermédiaire continuaient l'étude avec 900 mg/j, en 3 prises. Si le patient ne recevait pas la dose maximale efficace selon l'investigateur, elle pouvait être augmentée de 150 mg/j par palier d'1 semaine jusqu'à un maximum de 1200 mg/j. En cas d'événement indésirable attribué à retigabine, la dose quotidienne pouvait être diminuée d'environ 30% chaque semaine.

Le traitement devait durer 18 mois (540 jours) suivis d'une phase de diminution des doses de 2 semaines.

Critères de jugement

- Réduction (exprimée en % de la valeur initiale) de la fréquence mensuelle (28 jours) des crises partielles entre la phase d'observation de l'étude 205 et la période en ouvert.
- Pourcentage de patients répondeurs (ayant une diminution d'au moins 50% de la fréquence des crises)

Résultats

Au total, 222 patients sur les 279 ayant terminé l'étude 205 ont été inclus.

Leurs caractéristiques et les modalités de traitement figurent dans le *tableau 12*

Tableau 12 : caractéristiques des patients inclus et du traitement (n=222)

Age moyen (ans)	36,1±10,9*
IMC moyen (kg/m ²)	25,3±4,8*
Dose maximale utilisée - n patients (%)	
▪ 900 mg/j	105 (47,3)
▪ 1200 mg/j	52 (23,4)
▪ >1200 mg/j	12 (5,4)
Durée du traitement†	
▪ moyenne	325,5 ±172,1*
▪ médiane	358
▪ étendue	[5 ; 682]

* écart-type ; † : 131 patients/222 ont arrêté le traitement avant la fin prévue de l'étude, dont 59 pour réponse insuffisante ; IMC : indice de masse corporelle ;

Les résultats d'efficacité figurent dans le *tableau 13*

Tableau 13 : résultats d'efficacité

Nombre de patients	n=222
Fréquence mensuelle de base des crises :	
▪ moyenne	15,4 ± 21,9*
▪ médiane	8,2
▪ étendue	3 ; 230,3
Réduction de la fréquence des crises (% de la valeur de base)	
▪ moyenne	-32,9 ± 82,8
▪ médiane	- 48,3
▪ étendue	[-100 ; 612,5]
Taux de répondeurs-n patients (%)	103 (46,4)

* : écart type

Etudes 303 (extension de l'étude 301) et 304 (extension de l'étude 302) – données intermédiaires arrêtées au 30 juin 2008

L'objectif, le schéma des études et les critères d'inclusion étaient les mêmes que ceux de l'étude 212.

Le traitement et les critères de jugement étaient identiques dans les études 303 et 304 :

Traitement

La dose quotidienne pouvait être modifiée par l'investigateur en fonction de la réponse du patient et de sa tolérance au traitement. La dose quotidienne pouvait être modifiée par paliers de 150 mg/j chaque semaine. Les patients restaient dans l'étude tant que la dose quotidienne était comprise entre 600 et 1200 mg/j, en fonction de l'efficacité et de la tolérance au traitement.

Le traitement devait durer jusqu'à l'approbation de la spécialité et sa mise sur le marché ou jusqu'à l'arrêt du programme. Des visites de contrôle étaient prévues jusqu'à 48 mois

Critères de jugement

- Réduction (exprimée en % de la valeur initiale) de la fréquence mensuelle (28 jours) des crises partielles entre la phase d'observation des études 301 et 302 et la période en ouvert.
- Taux de répondeurs

Résultats

Dans l'étude 303, 181 patients ont été inclus sur les 224 qui avaient terminé la phase d'entretien de l'étude 301.

Dans l'étude 304, 375 patients ont été inclus sur les 409 qui avaient terminé la phase d'entretien de l'étude 302

Leurs caractéristiques et les modalités de traitement figurent dans le *tableau 14*

Tableau 14 : caractéristiques des patients inclus et de leur traitement

	ETUDE 303 n=181	ETUDE 304 n=375
Age moyen (ans)	37±11,9*	36,5 ±11,9*
IMC moyen (kg/m ²)	27,8 ± 7,1*	25,9 ± 5,3*
Dose utilisée (mg/j) ▪ moyenne ▪ médiane ▪ étendue	1052,3 ± 274 1063,3 442-2500	860,9 ± 239,6 875,5 190-1950
Durée du traitement (jours) ▪ moyenne ▪ médiane ▪ étendue	342,7± 200,2* 357 6 ; 843	321,1± 204,5 275 1-842

* : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ;

Les résultats d'efficacité figurent dans le *tableau 15*

Tableau 15 : résultats d'efficacité

	ETUDE 303 n=181	ETUDE 304 n=375
Nombre de patients	n=179	n=373†
Fréquence mensuelle de base des crises : ▪ moyenne ▪ médiane ▪ étendue	34,5 ± 77,8* 13,3 4 ; 885	28,6 ± 68,1 9,3 3 ; 858
Réduction de la fréquence des crises (% de la valeur de base) ▪ moyenne ▪ médiane ▪ étendue	-36 ± 65,5 - 56,5 -100 ; 247	-42,4 ± 54,2 -53,4 -100 ; 470
Patients répondeurs n (%)	102/179† (57)	201/373† (53,9)

* : écart type ; † : 2 patients n'ayant aucune donnée concernant l'efficacité

A la date du gel des données, 79 patients (43,6%) de l'étude 303 avaient arrêté le traitement dont 30 (16,6%) en raison d'une réponse insuffisante et 164 patients (43,7%) de l'étude 304 dont 38 (10,1%) en raison d'une réponse insuffisante.

3.1.5 Au total

La réduction médiane (exprimée en % de la valeur de base) de la fréquence mensuelle des crises partielles sous traitement par retigabine a été comparée à celle observée sous placebo dans 3 études contrôlées. Elle a été significativement supérieure dans le groupe traité :

- dans 2 études (205 et 301) pour la dose quotidienne de 1200 mg/j : - 35,2 [-100 ; 375] versus -13,1 [-100 ; 533,3] et - 44,3 [-100 ; 302] versus -17,5 [-90 ; 628] ;
- dans 2 études (205 et 302) pour la dose quotidienne de 900mg/j : - 29,3 [-100 ; 297,6] versus -13,1 [-100 ; 533,3] et -39,9 [-100 ; 226] versus -15,9 [-100 ; 1712],
- dans 1 étude (302) pour la dose quotidienne de 600 mg : -27,9 [-94 ; 250] versus -15,9 [-100 ; 1712]. La différence était non significative dans une autre étude : - 23,4 [-100 ; 1703,1] versus -13,1 [-100 ; 533,3].

Le pourcentage de répondeurs (diminution d'au moins 50% de la fréquence des crises/28 jours) sous traitement par retigabine a été comparé à celui observé sous placebo 3 études contrôlées. Il a été significativement supérieur dans le groupe traité :

- dans 2 études pour la dose quotidienne de 1200 mg/j : 33% versus 15,6% et 55,5% versus 22,6%,
- dans 2 études pour la dose quotidienne de 900mg/j : 31,6% versus 15,6% et 47% versus 18,9%,
- dans 1 étude pour la dose quotidienne de 600 mg : 38,6% versus 18,9%. La différence était non significative dans une autre étude : 23,2% versus 15,6%.

Les résultats d'efficacité concernant la réduction de la fréquence mensuelle des crises partielles se sont maintenus pendant les études d'extension en ouvert, avec toutefois un taux élevé de sorties d'essai entre les phases en double aveugle et les phases d'extension en ouvert et au cours de ces phases en ouvert.

3.1.6 EPAR²

Il est précisé dans l'EPAR de TROBALT que sa quantité d'effet observée sous retigabine est similaire à celle d'autres antiépileptiques commercialisés, en particulier pour les doses de 900 et 1200 mg/j. Pour la dose de 600 mg/j, les résultats d'efficacité ont été considérés comme moins robustes et moins convaincants.

3.2. Tolérance

3.2.1 Etude 205

Les événements indésirables les plus fréquents, observés avec une fréquence plus élevée dans les groupes traités que dans le groupe placebo et dont l'incidence augmentait avec la dose administrée ont concerné le système nerveux central : somnolence (17 à 23% dans les groupes traités, 6,3% dans le groupe placebo), étourdissements (8 à 20,8% versus 4,2%), vertiges (6 à 14,2% versus 0%), confusion (5 à 17,9% versus 5,2%), troubles du langage (5 à 16% versus 0%), tremblements (3 à 12,3% versus 2,1%), amnésie (0 à 11,3% versus 1%) pensées anormales (8 à 10,5% versus 0%) ;

Les autres événements indésirables fréquents ont été des troubles de la vision : diplopie (8 à 8,5% versus 0%) et vision anormale (7 à 8,5% versus 4,2%), asthénie (13,2 à 18,9% versus 9,4%), céphalées (11 à 17% versus 10,4%).

Les arrêts de traitement dus à un événement indésirable ont concerné 12,5% des patients du groupe placebo, 21% du groupe 600 mg, 22,1% du groupe 900 mg et 31,1% du groupe 1200 mg ; 72/91 de ces événements indésirables sont survenus pendant la phase d'augmentation des doses.

²http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001245/WC500104839.pdf

Neuf pour cent des patients ont eu un ou plusieurs événements indésirables graves dans le groupe placebo, 10% dans le groupe 600 mg/j, 3% dans le groupe 900 mg/j et 10% dans le groupe 1200 mg/j.

Une augmentation du poids dose-dépendante a été observée dans les groupes traités : en moyenne 0,56 kg dans le groupe placebo, 1,41 kg dans le groupe 600 mg, 1,82 kg dans le groupe 900 mg/j et 2,68 kg dans le groupe 1200 mg/j.

Des augmentations transitoires des transaminases et une augmentation peu importante des gammaGT ont été observées.

Il n'a pas été noté d'anomalie à l'ECG.

3.2.2 Etude 301

Les événements indésirables les plus fréquents et observés plus souvent dans le groupe traité que dans le groupe placebo ont été : étourdissements (40,5% versus 13,8 %), somnolence (31,4% versus 18%), fatigue (15,7% versus 7,9%), confusion (14,4% versus 2%), dysarthrie (12,4% versus 2%), infection urinaire (11,8% versus 8,6 %), ataxie (11,8% versus 3,9%) vision floue (11,8% versus 2,6%), tremblements (11,1% versus 3,9%), nausées (10,5% versus 6,6%), troubles du langage (8,5% versus 0%).

Des événements indésirables ont entraîné un arrêt de traitement pour 31% des patients traités par retigabine et 12% des patients du groupe placebo. Les plus fréquents ont été des étourdissements (9% versus 2%) et un état confusionnel (7% versus 1%) ;

Au total, 5% des patients ont eu au moins un événement indésirable grave dans le groupe placebo et 12% dans le groupe 1200 mg/j. Les événements graves les plus fréquents et observés le plus fréquemment dans le groupes traité que dans le groupe placebo ont été : troubles psychotiques (2% versus 0%), encéphalopathie (1,3% versus 0%) et état confusionnel (1,3% versus 0%).

Un patient dans le groupe retigabine est décédé à la suite d'une acidocétose diabétique, considérée comme ayant une relation possible avec le traitement.

A la fin de la phase d'entretien la variation moyenne du poids était plus élevée dans les groupes retigabine (+2,6 kg) que dans le groupe placebo (+0,3 kg).

Une augmentation des transaminases a été constatée chez 9 patients dont 1 du groupe placebo.

Des événements indésirables rénaux ou urinaires ont été notés chez 6,6% des patients du groupe placebo et 22,9% des patients du groupe 1200 mg/j.

3.2.3 Etude 302

Les événements indésirables observés chez au moins 5% des patients d'un groupe quels qu'ils soient et dont la fréquence augmentait avec la dose ont été : somnolence (10% dans le groupe placebo, 14% dans le groupe 600 mg/j et 26% dans le groupe 900 mg/j) ; étourdissements (7%, 17% et 26%) ; nausée (4%, 6% et 7%), asthénie (2%, 5%, 7%), troubles de la mémoire (2%, 4% et 6%), état confusionnel (0%, 2% et 5%), troubles de la marche (1%, 3% et 5%).

Les événements indésirables observés chez au moins 5% des patients d'un groupe traité, moins fréquents dans le groupe placebo et sans relation avec la dose ont été : fatigue (3% dans le groupe placebo, 17% dans le groupe 600 mg/j et 15% dans le groupe 900 mg/j) ; vertiges (3%, 8% et 7%) ; diplopie (1%, 7% et 6%) ; troubles de l'attention (2%, 7% et 6%), troubles de la coordination (2%, 6% et 5%) et dysarthrie (0%, 5% et 2%).

Des événements indésirables ont entraîné un arrêt de traitement pour 8% des patients du groupe placebo, 17% des patients du groupe 600 mg/j et 26% du groupe 900 mg/j. Les plus fréquents ont été des étourdissements (1%, 4% et 7%) et une somnolence (1%, 2%, 6%).

Des événements indésirables graves ont été observés chez 4% des patients du groupe placebo, 8% des patients du groupe 600 mg/j et 8% du groupe 900 mg/j. L'événement indésirable grave le plus fréquent a été la survenue de convulsions.

Deux décès sont survenus sous traitement, 1 dans le groupe placebo et 1 dans le groupe 600 mg/j. Il s'agissait de morts subites inexplicables qui ont été considérées par l'investigateur comme ayant une relation possible avec le traitement.

Un patient du groupe 900 mg/j a eu une augmentation de l'intervalle QT> 60 msec sous traitement.

Pendant la phase en double aveugle, 6 patients du groupe 900 mg/j, 3 patients du groupe 600 mg/j et 5 patients du groupe placebo ont eu une anomalie du bilan hépatique (toutes étaient des augmentations des transaminases sauf 1 cas d'augmentation des phosphatases alcalines dans le groupe placebo). Pendant la phase intermédiaire, 3 patients ayant appartenu au groupe placebo ont eu une augmentation des transaminases.

A la fin de la phase d'entretien la variation moyenne du poids était plus élevée dans le groupe retigabine (+1,1 kg dans le groupe 600 mg, +1,4 Kg dans le groupe 900 mg) que dans le groupe placebo (-0,1 kg).

Des événements indésirables rénaux ou urinaires ont été notés chez 7,8% des patients du groupe placebo, 12,7% des patients du groupe 600 mg/j et 8,4% des patients du groupe 900 mg/j. Dans ce groupe, deux de ces événements ont été considérés comme graves : 1 rétention urinaire et 1 atonie vésicale avec incontinence urinaire.

3.2.4 Etudes d'extension (212, 303 et 304)

Les événements indésirables les plus fréquents et signalés dans les 3 études ont été : somnolence (16,6 à 17,2% selon les études), étourdissements (17,1 à 23,8%), tremblements (6,7 à 10,9%), fatigue (8,8 à 9,5%), céphalées (6,4 à 11,5%).

Les autres événements indésirables les plus fréquents dans au moins une étude étaient : convulsion (8,6 à 8,8%), état confusionnel, infection urinaire (8,3% chacun), troubles de la coordination, dysarthrie (7,2% chacun), grippe, anxiété, douleurs abdominales (6,1% chacun), diplopie (6,4%), troubles de la mémoire (5,6%), vomissements, amnésie, troubles du langage (5,5% chacun), vertige (5%).

Des événements indésirables ont motivé un arrêt de traitement pour 13,5 à 18,9% des patients selon les études, la plus plupart concernaient le système nerveux central.

Des événements indésirables graves ont été signalés pour 11,2 à 16,6% des patients selon les études. La plupart concernaient le système nerveux central.

Trois décès sont survenus pendant l'étude 304 : 2 morts subites considérées comme ayant une relation possible avec le traitement et 1 asphyxie pendant une crise d'épilepsie considérée comme non liée au traitement.

Une augmentation moyenne de l'intervalle QT corrigé comprise entre 13 et 19 msec par rapport aux valeurs de base a été constatée dans l'étude 212 et un allongement de l'intervalle QT>60 msec par rapport aux valeurs de base chez 2 patients de l'étude 304. L'augmentation moyenne la plus importante a été enregistrée au début de l'étude d'extension et ne s'est pas poursuivie pendant la suite de l'étude.

Une augmentation du poids, en moyenne de 1,05 à 2 kg par rapport aux valeurs de base a été constatée au début des études 212 et 304 ; cette augmentation ne s'est pas poursuivie pendant la suite de l'étude.

Des événements indésirables rénaux ou urinaires, dont 4 graves, ont été notés chez 12,2% et 8,3% des patients des études 303 et 304.

Une augmentation médiane de 10% des gamma GT a été observée dans l'étude 212 et une augmentation des transaminases chez 8 patients des études 303 et 304.

3.2.5 EPAR et plan de gestion de risques

Le rapport d'évaluation du CHMP a identifié certains événements indésirables nécessitant des dispositions particulières détaillées dans le plan de gestion de risque :

- l'augmentation modeste, dose-dépendante de l'intervalle QT, de signification clinique incertaine,
- le risque de rétention d'urine/dysurie/lithiase rénale, la relation causale étant étayée par les études préclinique et attribuée au mode d'action du produit (activation des canaux potassiques),
- le risque d'hallucinations et psychose, dose-dépendant et signalé uniquement dans des groupes traités par TROBALT.

Les dispositions particulières sont notamment :

- un guide prescripteur contenant les recommandations suivantes :
Informez les patients que TROBALT peut causer ou augmenter des symptômes de rétention urinaire/dysurie.
Informez les patients sur les événements indésirables liés à une prolongation de l'intervalle QT.
Utiliser TROBALT avec précaution chez les patients ayant une maladie cardiaque ou prenant un traitement connu pour augmenter la durée de l'intervalle QT.
Informez les patients de la nécessité de respecter l'augmentation prévue des doses afin de minimiser le risque d'hallucinations et de troubles psychotiques.
- Surveillance de l'ECG et étude de la relation dose-effet dans les essais chez le volontaire sain ; surveillance des ECG dans les études cliniques,
- Etude épidémiologique prospective sur le risque de rétention urinaire en cours de traitement par TROBALT, notamment chez les patients âgés de 65 ans ou plus, surveillance des événements indésirables urinaires dans les études cliniques,
- Etude en cours concernant l'effet d'une posologie plus flexible sur le risque d'hallucinations, de troubles psychotiques et d'accidents secondaires aux effets neuropsychiatriques de TROBALT.

3.3. Conclusion

Trois essais en double aveugle ont étudié l'efficacité et la tolérance de la retigabine par rapport au placebo dans le traitement de l'épilepsie partielle. Les patients inclus avaient au moins 4 crises par période de 28 jours en dépit d'un traitement stable par 1 à 3 antiépileptiques avec ou sans stimulation vagale. Leur âge moyen était compris entre 34 et 38 ans et la durée moyenne de la maladie entre 20 et 23 ans selon les études.

Une de ces études a comparé 3 doses de retigabine (600, 900, 1200 mg/j en 3 prises) au placebo, avec une phase d'entretien de 8 semaines. La seconde étude a comparé une dose

de retigabine (1200 mg/j en 3 prises) au placebo et la troisième a comparé 2 doses de retigabine (600 et 900 mg/j en 3 prises) au placebo, avec une phase d'entretien de 12 semaines.

Les deux critères de jugement principaux de ces études ont été :

- le pourcentage de répondeurs, définis comme ayant une diminution de la fréquence mensuelle des crises d'au moins 50% entre la phase d'observation et la phase d'entretien,
- la réduction médiane (exprimée en % de la valeur de base) de la fréquence mensuelle des crises entre la phase d'observation et la phase en double aveugle (phase d'augmentation des doses et phase d'entretien).

Le pourcentage de répondeurs a été plus élevé avec retigabine qu'avec le placebo :

- avec 1200 mg/j dans 2 études : 33% versus 15,6% et 55,5% versus 22,6%,
- avec 900 mg/j dans 2 études : 31,6% versus 15,6% et 47% versus 18,9%,
- avec 600 mg dans 1 étude : 38,6% versus 18,9% alors que la différence n'était pas significative dans une autre étude (23,2% versus 15,6%)

La réduction médiane de la fréquence mensuelle des crises a été plus importante avec retigabine qu'avec le placebo :

- avec 1200 mg/j dans 2 études : -35,2 versus -13,1 et -44,3 versus -17,5,
- avec 900 mg/j dans 2 études : -29,3 versus -13,1 et -39,9 versus -15,9
- avec 600 mg/j dans 1 étude : -27,9 versus -15,9 alors que la différence n'était pas significative dans une autre étude (-23,4 versus -13,1)

La quantité d'effet, en particulier pour les doses de 900 et 1200 mg/j, est du même ordre que celle d'autres antiépileptiques

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement pour événements indésirables dans les études contrôlées a été de 8 à 12,5% avec le placebo, de 17 à 21% avec retigabine 600 mg/j, de 22,1 à 26% avec retigabine 900 mg/j et de 31 à 31,1% avec retigabine 1200 mg/j. Ces taux d'arrêt de traitement ont été plus élevés que ceux observés dans les études cliniques de la plupart des autres antiépileptiques commercialisés ces dernières années.

Les événements indésirables le plus souvent observés sous traitement et dose-dépendants ont été : somnolence, étourdissements, fatigue, vertiges, confusion, troubles du langage, tremblements, amnésie. Une augmentation des transaminases le plus souvent modérée et transitoire et une prise de poids modérée ont été aussi plus fréquemment observées dans les groupes traités. Des événements indésirables d'intérêt particulier ont été identifiés : hallucinations et psychoses dose-dépendants et observés uniquement dans les groupes traités, troubles rénaux ou urinaires (rétention, lithiase rénale), augmentation modérée et dose dépendante de l'intervalle QT.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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.

TROBALT entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Intérêt de santé publique

L'épilepsie partielle est une pathologie fréquente et la répétition des crises chez certains patients est susceptible d'induire une altération marquée de leur qualité de vie et peut être responsable d'un handicap important conduisant à des conséquences sur la vie familiale, l'activité professionnelle et l'insertion sociale. Dans son ensemble, l'épilepsie partielle représente un fardeau de santé publique modéré. Le fardeau correspondant à la population de patients atteints d'épilepsie partielle après échec de monothérapies est également considéré comme modéré.

La prévention des incapacités associées à l'épilepsie et de leurs conséquences, à laquelle pourrait contribuer TROBALT, constitue un objectif de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Groupe Technique National de Définition des Objectifs, DGS - 2003). Ce besoin demeure dans la mesure où l'épilepsie partielle pharmacorésistante reste fréquente et est responsable d'un handicap important.

En l'absence de données versus comparateur actif et compte-tenu des données limitées sur le maintien du traitement et la tolérance à moyen et long terme, il n'est pas possible de présumer d'un impact supplémentaire attendu sur la morbidité des patients traités par TROBALT, utilisé en association et en seconde intention (soit après échec d'au moins 2 monothérapies), dans cette indication.

Par ailleurs, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'impact de TROBALT sur la qualité de vie des patients traités. L'impact du traitement sur d'autres critères tels que le handicap, l'activité professionnelle et l'insertion sociale n'est pas documenté.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.

Il n'est donc pas possible de savoir si TROBALT, dans cette indication sera en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié. En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités TROBALT utilisée en association et seconde intention dans cette indication.

TROBALT est un médicament de deuxième intention (soit après échec d'au moins 2 monothérapies), qui doit être utilisé en association à un autre antiépileptique.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par TROBALT est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités TROBALT n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités indiquées en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Stratégie thérapeutique

D'après le consensus 2004 ANAES-FFN-LFCE³ concernant la stratégie thérapeutique de la prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes (EPPR) chez l'adulte, il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies (recommandation de grade D)⁴.

Il est recommandé d'éviter d'utiliser une association de plus de 2 médicaments antiépileptiques dans le traitement des EPPR (grade C).

Lorsqu'on a recours à des associations médicamenteuses, l'augmentation très progressive des doses pourrait permettre de limiter l'apparition d'effets secondaires et l'information du patient pourrait être bénéfique sur la compliance.

Les médicaments de première intention recommandés en monothérapie sont la carbamazépine ou l'acide valproïque en raison d'un meilleur rapport bénéfice/risque comparativement à la phénytoïne et au phénobarbital (grade C).

Un traitement à dose optimale par la carbamazépine doit être utilisé au moins une fois dans le cadre de cette monothérapie (accord d'experts).

Les données sont insuffisantes pour permettre de privilégier une association médicamenteuse particulière.

Il est recommandé de réévaluer l'épilepsie et son traitement en centre spécialisé en cas d'échec d'une ou de plusieurs bithérapies.

4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

TROBALT est un médicament de deuxième intention (soit après échec d'au moins 2 monothérapies), qui doit être utilisé en association avec un autre antiépileptique.

Son administration en 3 prises par jour peut être un inconvénient pour l'observance.

4.4. Population cible

La population cible de TROBALT est représentée par les patients âgés de 18 ans et plus ayant une épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire nécessitant un traitement en association.

Selon Jallon P. 2004, la prévalence de l'épilepsie en France serait de 5 à 7/1000, les épilepsies pharmacorésistantes représenteraient 20% de ces cas, dont 60% d'épilepsies partielles⁵.

Ceci correspondrait à une population cible comprise entre 39 000 et 55 000 personnes.

Cependant selon Jallon P., l'estimation du nombre de patients atteints d'épilepsie partielle pharmacorésistante s'est heurtée à deux difficultés : l'absence de définition consensuelle de la pharmacorésistance et son évaluation aléatoire appréciée indirectement à partir de nombreuses études concernant des populations de patients hétérogènes.

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

4 Grade A : recommandation fondée sur une revue systématique ou méta-analyse d'essais contrôlés randomisés ou au moins un essai contrôlé ; grade B : au moins 1 essai contrôlé non randomisé ou une étude quasi-expérimentale, comme une étude de cohorte ; grade C : recommandation fondée sur des études descriptives non expérimentales de bonne qualité, études cas-témoins ou séries de cas ; grade D : rapports de comités d'experts ou opinion d'experts reconnus

5 Jallon P. Epidémiologie des épilepsies partielles pharmacorésistantes. Revue de neurologie. 2004 ; 160 : 5S22-5S30

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

4.5.1 Périmètre de remboursement

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'un traitement de deuxième intention, soit après l'échec d'au moins 2 monothérapies et aux posologies de l'AMM, des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus, en association avec un autre antiépileptique.

4.5.2 Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.3 Taux de remboursement : 65%

4.5.4 Demande d'étude

Afin de vérifier la place de la spécialité TROBALT dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie partielle, d'évaluer l'observance au traitement dans la mesure où 3 prises quotidiennes sont requises, et sa persistance étant donné le nombre élevé d'arrêts de traitement dans les études, la Commission de la Transparence souhaite la réalisation d'une étude de suivi des patients adultes traités par TROBALT. Cette étude devra permettre de décrire:

- les caractéristiques des patients traités (données socio-démographiques, type d'épilepsie, ancienneté de la maladie, antécédents y compris thérapeutiques, pathologies associées...),
- les modalités de prescription (indication, posologie, durée de traitement,...) et la stratégie thérapeutique (ligne de traitement, co-prescriptions..),
- l'observance du traitement par les patients, les arrêts de traitement et leurs motifs.

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.

Par ailleurs, la Commission de Transparence souhaite disposer de nouvelles données sur la tolérance à moyen et long terme (notamment urinaire, neuropsychiatrique et cardiaque) dès qu'elles seront disponibles.